

Aus der chirurgischen Universitätsklinik
und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg

Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. E. S. Bücherl

**WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN
MALIGNEN TUMOREN UND IMMUNOLOGISCH
KOMPETENTEM SYSTEM BEIM MENSCHEN**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gabriele Mende
aus Gadderbaum/Bielefeld

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533913_0005

Aus der chirurgischen Universitätsklinik
und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg

Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. E. S. Bücherl

**WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN
MALIGNEN TUMOREN UND IMMUNOLOGISCH
KOMPETENTEM SYSTEM BEIM MENSCHEN**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gabriele Mende
aus Gadderbaum/Bielefeld

Referent: Prof. Dr. med. Hilde Götz

Korreferent: Prof. Dr. T. Diamantstein



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27. November 1975

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1 EINLEITUNG	5
2 HAUPTTEIL	12
2.1 Kurze Einführung in das Wesen der Darstellung	12
2.2 Systemerkrankungen und generalisiert wachsende Tumoren	13
2.2.1 Burkitt-Tumor	13
2.2.2 Morbus Hodgkin	19
2.2.3 Leukämie, chronisch myeloische und chronisch lymphatische	22
2.2.4 Sarkome	26
2.2.5 Nasopharynxkarzinom	31
2.3 Tumoren im Respirationstrakt	34
2.3.1 Bronchialkarzinom	34
2.4 Tumoren des Intestinaltraktes	37
2.5 Tumoren des Urogenitalsystems	41
2.5.1 Hypernephroides Karzinom	41
2.5.2 Zervix- und Ovarialkarzinome	45
2.5.3 Prostatakarzinom	48
2.5.4 Chorionepitheliom	51
2.5.5 Harnblasenkarzinom	54

	Seite
2.6 Karzinome der Haut und ihrer Anhangsorgane	56
2.6.1 Hauttumoren - Melanome	56
2.6.2 Mammakarzinom	61
2.7 Zusammenfassung der klinischen Befunderhebung	65
3 DISKUSSION	69
4 ZUSAMMENFASSUNG	75
LITERATURVERZEICHNIS	76

1 Einleitung

Erfahrungen der experimentellen wie auch der klinischen Immunonkologie lassen heute keinen Zweifel daran, daß maligne Zellen das immunologisch kompetente System eines Trägerorganismus zu sensibilisieren vermögen. Diese Sensibilisierung betrifft sowohl das T-abhängige^x als auch das B-abhängige^{xx} Immunzellsystem, woraus eine Reihe erheblicher Probleme hinsichtlich der Tumorabstoßungsreaktion resultiert. Eine erfolgreiche Eigenabwehr ist nur dann möglich, wenn ausreichend sensibilisierte Lymphozyten einer adäquaten, keinesfalls aber einer erheblich größeren Zahl von Tumorzellen gegenüberstehen und dies, noch ehe molekulare Antikörper vom Typ blockierender Membranantikörper gebildet wurden (Abb. 1).

Die Frage einer ausreichenden Wirksamkeit molekularer, zytotoxischer Membranantikörper ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Es gibt Anhaltspunkte aus dem Experiment, daß solche Antikörper, wenn passiv übertragen, einen passager hemmenden bzw. destruierenden Effekt auf Tumorzellen auszuüben vermögen. Vergleichbare Erfahrungen in der klinischen Immunonkologie sind allerdings bis heute noch wenig bekannt geworden.

In späteren Phasen des Tumorwachstums besteht die große Gefahr der Eindämmung des Antigenreizes, der für eine dauerhafte, zellvermittelte Zytotoxizität unabdingbar ist, nämlich durch eine Art Maskierung tumorspezifischer Oberflächenantigene durch zirkulierende "blocking" Antikörper.

^x T-abhängig = Thymus-abhängig

^{xx} B-abhängig = Bursaäquivalent-abhängig

Der dadurch entstehende, begünstigende Wachstumseffekt maligner Tumorzellen wird mit dem Begriff des "Enhancement-Phänomens" belegt.

Ein weiterer entscheidender Faktor, welcher über das Schicksal eines einmal entstandenen malignen Tumors entscheidet, ist die Beschaffenheit des immunologisch kompetenten Systems (ICS) des tumorbefallenen Organismus selbst. Ererbter oder erworbener Antikörpermangel, insbesondere im Bereich des T-Zellsystems, begünstigt das Tumorwachstum in hohem Maße.

Schließlich sind zwei weitere Momente zu nennen, die aus immunologischer Sicht über Fortschreiten oder Hemmung malignen Tumorzellwachstums mitentscheiden: die Intensität der Antigenwirkung tumorspezifischer Membranfaktoren sowie die Mitoserate und die daraus resultierende Antigenvermehrung der malignen Geschwulstzellen. Schwache Membranantigene vermögen eine nur schwache Antikörperbildung zu induzieren. Möglicherweise ist der Reiz solcher Antigene auf das ICS so unterschwellig, daß das Ingangkommen der Differenzierung und Proliferation immunkompetenter Zellen überhaupt nicht zustande kommt, d.h. daß eine Art "low-dosage-tolerance" herbeigeführt wird.

Im Falle einer starken Vermehrung von Tumorzellen besteht die andere Möglichkeit einer Toleranzentwicklung im Sinne der "high-dosage-tolerance". Beide Reaktionsweisen sind wohl Ausdruck immunologischer Wechselwirkungen zwischen Tumorgewebe und Wirtsorganismus, beide sind jedoch geeignet, das Fortschreiten des Tumorwachstums zu begünstigen.

Ungeachtet dieser Erkenntnisse, zeigt die experimentelle Tumorummunologie eine beachtliche Reihe außerordentlich erfolgreicher Versuche, in welchen die immunologische, tumorspezifische Reaktivität zum Schutze vor einem weiteren Zellwachstum genutzt wurde (5, 14, 39, 64).

Desgleichen finden sich in der Humanpathologie sowohl aus der älteren als auch der neueren Literatur Anhaltspunkte dafür, daß offenbar auto-aggressive Immunreaktionen maligne Tumorzellen zu vernichten vermögen. Dies kommt z.T. in den sogenannten Spontanremissionen (25, 26, 100, 103) , sowie in jenen Beispielen zum Ausdruck, in welchen eine klinisch diagnostizierte Neoplasie oder maligne Systemerkrankung über einen ungewöhnlich langen Zeitraum, d.h. über 10 - 20 Jahre, sich entwickelte. Die Schwierigkeiten einer klinischen, rechtzeitigen Erfassung immunologischer Reaktionen liegen u.a. darin, daß die erforderlichen Nachweismethoden, die zwar im Experiment und in klinischen Einzelerprobungen bereits konzipiert sind (Tab. 1), für den klinischen Routinebetrieb noch nicht genügend ausgearbeitet sind.

Darüber hinaus spielt der Zeitpunkt der Krankheitsphase bzw. der Zeitpunkt der bei den Patienten erkennbaren Symptome eine nicht unerhebliche Rolle. In einer Vielzahl der Fälle sind die immunologischen Wechselwirkungen bereits soweit im Gange, daß es zu einer Reihe von zeitlichen Überlappungen der Phasen der beiden Abwehrsysteme kommt, so daß die oben dargestellten Immunphänomene sowohl die Diagnostik als auch eine theoretisch anwendbare Immuntherapie in Frage stellen. Dennoch sollte es sich die klinische Immunonkologie zur Aufgabe machen, bei Kenntnis eines Tumors mögliche Immunreaktionen und Immunphänomene aufzuklären.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die in den jüngsten Jahren bekanntgewordenen Berichte über Immunreaktionen und immunologische Äquivalente bei Krebspatienten zu sichten und, nach Art der Geschwulsttypen bzw. malignen Systemerkrankungen geordnet, zusammenzustellen.

Tab. 1

T e c h n i k e n z u m N a c h w e i s v o n

tumorspez. sensibilisierten Lymphozyten	Antikörpern gegen tumorspez. + tumorassoz. Antigene	tumorspez. + tumorassoz. Antigenen
A) MLTC = Mixed lymphocyte tumor cell culture Test: Tumorzellen und autologe bzw. homologe sensibilisierte Lymphozyten → DNS-Syntheserate steigt bzw. die Lysisrate der Tumorzellen.	A) Zytotoxizitätstest Autologe oder homologe Tumorzellen + Patientenserum inkubiert. Gemessen wird der Grad der Tumorzellyse. Nachgewiesen werden zytotoxische Antikörper gegen TST-Antigene.	A) Hämasorptions-Technik Viruseduzierte Tumoren verbinden sich mit Erythrozyten im Sinne der Hämasorption: Nachweis von Membrantigenen maligner Tumoren.
B) MLTC-Plaque: Prinzip wie A), Ausstrich auf Objektträgern → Kultivierung → Lysis-Phänomene	B) Komplementbindungsreaktion (KBR) Hämolyse = negatives Ergebnis keine Hämolyse = positiver Befund dient zum Nachweis komplementverbrauchender Antikörper	B) Zytotoxizitätstest s. A) oben; dient vor allem zum Nachweis membranspez. Alloantigene (Chorionepithelium)
C) Colony-Inhibition-Test (CI-Test): Kultur von Tumorzellen + spezif. sensibil. Lymphozyten. Die sich bildenden Tumorzellkolonien sind umgekehrt proportional der Lymphozyten zytotoxizität.	C) Passive Hämagglutinationstechnik Tumorphogenatbeladene Erythrozyten und autologes Serum: Hämagglutination = positives Ergebnis Nachweis agglutinierender kompletter AK.	C) Zweidimensionale Immundoppeldiffusion s.O. dient vor allem zum Nachweis der Foetoproteine. Antiseren gibt es im Handel.

tumorspez. sensibilisierten Lymphozyten	Antikörpern gegen tumorspez. + tumorassoz. Antigene	tumorspez. + tumorassoz. Antigenen
D) Lymphozytentransformations-Test: Sensib. Lymphozyten + Phythämagglutinin bzw. autologes Tumorthomogenat = inkubiert. Gemessen werden die zu Blastoiden Zellen transformierten Lymphozyten oder die DNS-Syntheserate.	D) Zweidimensionale Immun-Doppeldiffusion (n. Ouchterlony) In Agar- bzw. Agarosegel Serum + autologes oder homologes Tumorthomogenat → bei Kontakt unlösliches Immunpräzipitat Nachweis präzipitierender Antikörper.	tumorspez. + tumorassoz. Antigenen D) Gegenstrom-(Überwanderungs-) Elektrophorese Immunpräzipitat entsteht bei Berührung von Antigen mit Antikörper (α Foetoprotein mit Anti α -haptin-gem γ -globulin) = schneller als Immundiffusion (10 min)
E) Hauttestungen: "Delayed hypersensitivity" zeigt die allgemeine Beschaffenheit des ICS, besonders der T-Zellen bzw. die spezif. Sensibilisierung mit Tumorentigen u.a. als Testsubstanz Tuberkulin + Mumpsviren aber auch autologen Tumorzellfiltrat bzw. -homogenat.	E) Fluoreszenzimmunolog. Nachweis zirkulierender Antikörper gegen Membranantigene, subzelluläre Fraktionen vom Typ der Mikrosomen und Mitochondrienantigene sowie gegen nukleäre Antigene.	Im übrigen gelten alle Antikörpernachtechniken im Prinzip zugleich dem Antigen-nachweis!
F) Makrophagen-Inhibitions-Test (MPI) Sensib. Lymphozyten besitzen einen Faktor der eine Makrophagenmigration hemmt. Dieser MIF (Migrationinhibition-Factor) wird aus Immunozyten bei Kontakt mit spezifischem Antigen freigesetzt.	F) 1. Indirekte Methode 2. Direkte Methode	

2 HAUPTTEIL:

2.1 Kurze Einführung in das Wesen der Darstellung

Die nachfolgenden zusammenfassend dargestellten Berichte über den Nachweis tumorspezifischer Antigene, Antikörper sowie entsprechender Antigen/Antikörperreaktionen sollen im wesentlichen nach Art des Tumors und außerdem jeweils nach Art des Antigen oder Antikörpertyps durchdisponiert werden. Dabei war es nicht immer möglich, konsequent an diesem Aufbau festzuhalten, da nicht aus allen Arbeiten klar hervorging, welche Art von Immunsystemen im einzelnen gemeint war.

Die Einteilung in humoralen und zellvermittelten Antikörpernachweis konnte dagegen weitgehend aufrecht erhalten werden.

Prinzipiell wurde aber darauf geachtet, die aus der experimentellen Tumorummunologie bekanntgewordenen Immunphänomene (s. Tab. 1) aus den Arbeiten der verschiedenen Untersucherkreise zusammenzutragen.

2.2 Systemerkrankungen und generalisiert wachsende Tumoren

2.2.1 Burkitt -Tumoren

Das Burkittlymphom (afrikanisches Lymphom) ist eine Tumorart, bei der die vorherrschenden Zellen primitive Lymphozyten sind. Es tritt am häufigsten im Kiefer, aber auch in anderen Knochen oder im Abdomen auf. Es kommt gewöhnlich bei Kindern unter 15 Jahren vor und ist ziemlich verbreitet in einem sich quer über Afrika südlich der Sahara hinziehenden Gürtel, wo die jährlichen Niederschläge und die Temperaturen sehr hoch sind. Der Tumor wurde nach D. P. BURKITT benannt, der als erster die Aufmerksamkeit auf seine eigenartige geographische Verbreitung lenkte und annahm, daß er durch ein Virus induziert und durch ein Insekt übertragen wird.

Aus immunologischer Sicht erweist sich das Burkittlymphom als ein überaus interessantes System zum Studium der möglichen Rolle humoraler sowie zellvermittelter Immunität bei Patienten mit malignen Tumoren schlechthin.

Insbesondere ergeben sich Anhaltspunkte dafür, daß das Burkittlymphom durch dasselbe Virus verursacht wird wie die infektiöse Mononukleose und wahrscheinlich wie eine Reihe anderer, vorwiegend das lymphatische System betreffender, Prozesse: hierzu gehören etwa das Karzinom des Nasenrachenraumes und einige Formen des Morbus Hodgkin (59). Zugegebenermaßen ist der Beweis für das verursachende Virus, das dem Herpesvirus ähnliche Epstein-Barr-Virus (EBV), bis heute noch nicht geliefert.

Immerhin liegt eine Reihe von Indizien vor, die die Hypothese einer gemeinsamen Virus-ätiologie in hohem Maße stützen.

So konnten DALTON und ZEVE (17) elektronenmikroskopisch an einer Reihe kultivierter Burkittzellen Phänomene nachweisen, die für die Existenz des EBV charakteristisch sind. Gleichzeitig konnten immunfluoreszenzoptisch an fixierten BL-Zellen intrazelluläre Antigene und an lebenden Zellen Oberflächenantigene bei Verwendung von BL-Patientenseren und Anwendung der indirekten Fluoreszenztechnik gezeigt werden. Die Reaktionen waren jedoch negativ, wenn der elektronenoptische Befund nicht gegeben war.

Die Tatsache also, daß EBV-positive Zellen intrazelluläre Immunfluoreszenz zeigten, läßt den Schluß zu, daß hier eine enge Beziehung zwischen Virusantigen und intrazytoplasmatischem bzw. intracellulärem Antigen (ICA) entsprechender BL-Zellen besteht. (59)

Es kann als wahrscheinlich gelten, daß es sich hier um virale Kapselantigene (viral capsid antigens = VCA) handelt.

Unterstützt werden diese Zusammenhänge durch die Tatsache, daß Patientenseren von BL-Kranken in einem hohen Prozentsatz präzipitierende Antikörper gegen Tumorhomogenate sowie immunfluoreszenzoptisch nachweisbare Antikörper gegen Zytoplasmafaktoren aufweisen. (11)

Darüber hinaus können derartige Phänomene allerdings auch mit Seren von Patienten mit anderen Erkrankungen, ja sogar mit Seren von Gesunden dargestellt werden. (86)

Die Reaktionen dieser nicht von BL-Patienten stammenden Seren erwiesen sich in jedem Falle als wesentlich schwächer, d.h. die Antikörper lagen in niedrigeren Titern vor. Beispiele für solche Kreuzreaktionen sind u.a. Patienten mit Nasopharynxkarzinom und einige mit Hodgkinsarkom.

Außer IC-Antigenen besitzt die BL-Zelle spezifische Membrantigene, die nach bisheriger Kenntnis einer viralen Hüllkomponente entspricht. Dies ergibt sich aus der Tatsache, daß mit entsprechenden Patientenserum und bei Verwendung lebender (d.h. nicht fixierter) BL-Zellen eine isolierte Membranfluoreszenz faßbar wird. (59)

Daß es sich hierbei um eine andere Antigenqualität als um die der intrazellulären Antigene handelt, wird damit bewiesen, daß in verschiedenen Patientenserum entweder der eine Typ von Antikörpern oder der andere, nicht aber beide, nachweisbar waren. (104)

Außerdem konnte im Absorptionstest bei Gegenwart beider Antikörpertypen und bei Verwendung kultivierter BL-Zellen gezeigt werden, daß die Konzentration der Oberflächenantikörper rasch abnahm, während die der gegen ICA gerichteten Antikörper in nur geringem Maße reduziert wurden.

Die Existenz von Oberflächenantigenen EBV-positiver Zellen, die im übrigen auch als surface antigens = S-Antigene genannt werden, macht es wahrscheinlich, daß Hüllkomponenten eines Virus in die Membran der BL-Zellen eingebaut sind (109).

Diese Feststellungen wurden experimentell sowie klinisch von einer Reihe von Autoren bestätigt (24,49,50,58,61,88,104 und 109).

Auch SVEDMYR und Mitarbeiter (104) fanden in Seren von Burkittpatienten zirkulierende Antikörper gegen Zytoplasma- und Membranantigene von Burkitttumorzellen. Diese zeigten, ebenso wie bereits dargelegt, Kreuzreaktionen mit den Zellen anderer Burkittpatienten. Darüber hinaus konnte diese Gruppe feststellen, daß in einer Reihe von Beispielen Kreuzreaktionen mit EB-Virusantigenen, und zwar Hüll- und Kapselantigenen, gegeben waren.

Schließlich wies dieselbe Gruppe nach, daß in einigen Seren von BL-Trägern Antikörper enthalten waren, die entweder nur gegen die autologen Tumorzellmembranen, nicht aber gegen die Membranantigene der EB-Viren oder die nur gegen die Membranantigene der EB-Viren, nicht aber gegen die eigenen Tumorzellmembranen gerichtet waren. Dasselbe galt für Antikörper gegen zytoplasmatische Komponenten.

Nachdem aus experimenteller Sicht der Autoren quantitative bzw. Absorptionsmechanismen in den verschiedenen Systemen ausgeschlossen werden konnten, sind diese Beobachtungen für die Annahme geeignet, daß sowohl das intrazelluläre als auch das Membranantigensystem von Burkitt-tumoren aus mehr als nur einer antigen-wirksamen Komponente bestehen muß.

Zum Nachweis BL-spezifischer Antikörper in entsprechenden Patientenseren wurden im allgemeinen folgende Techniken benutzt:

1. Immunpräzipitationstechniken
 - a) zweidimensionale Doppeldiffusion
 - b) einfache radiale Immundiffusion
2. Immunelektrophorese
3. Immunfluoreszenztechniken
 - a) direkte
 - b) indirekte

Im wesentlichen wurde die indirekte Immunfluoreszenztechnik angewandt (21, 24, 49, 53, 59, 60, 109), aber auch die direkte fand Verwendung (21, 24, 104). Als Antigene kamen fixierte BL-Zellen aus Exzisionspräparaten (21, 50, 59) sowie aus Kulturen (34), ferner lebende (58, 59), vorwiegend kultivierte Zellen (21, 31, 49, 58, 88, 109) und schließlich Gewebeschnitte aus Operations- und Exzisionsmaterial (49, 50, 60) zur Anwendung. Den Antikörper lieferte das Patientenserum (21, 24, 49, 50, 58, 59, 60, 88, 104, 109).

Zur Fluoreszenzdarstellung wurde mit fluoreszierendem Farbstoff markiertes Antihuman-gammaglobulin (komplett oder klassenspezifisch) eingesetzt.

Drei weitere häufiger angewandte Methoden müssen noch erwähnt werden:

- a) Die Komplementbindungsreaktion (31, 50, 58, 109)
- b) Absorptionstechniken mit kultivierten BL-Zellen (21)
- c) Präzipitationstechniken (31, 58)

Klinisch wurden von einer Reihe von Autoren (21, 49, 59, 88) Korrelationen zwischen Antikörpertiter und Prozeßakuität wahrgenommen. Elektronenmikroskopische Techniken halfen beim Auffinden des EBV (17, 59) und bei der Aufklärung der Membran- und Oberflächenstrukturen (61).

Der Einfluß lokaler Bestrahlung auf die Immunreaktivität des "Tumorstes" auf tumorassoziierte Antigene manifestiert sich nach Untersuchungen EINHORN (24) in einem deutlichen Antikörpertiteranstieg gegen Membranantigene. Hierzu werden zwei Thesen als Ursache diskutiert:

erstens, die abnehmende Tumormasse, die quasi als "Schwamm" gewirkt hat, nimmt die Antikörper nicht mehr auf;

zweitens, die Freisetzung von Antigenen aus zerstörten Tumorzellen kann die molekulare Antikörperproduktion stimulieren.

2.2.2 MORBUS HODGKIN (Lymphogranulomatose)

Der M. Hodgkin ist eine chronisch progrediente Erkrankung des lymphatischen Gewebes.

In den letzten Jahren hat die Erkrankung an Häufigkeit zugenommen. Obwohl sie in jedem Lebensalter auftreten kann, liegen die meisten Neuerkrankungen im 3. - 4. Lebensjahrzehnt. Die Ätiologie ist noch nicht geklärt, jedoch verdichten sich die Anhaltspunkte für eine Virusgenese. Die klinisch vertretene Stadieneinteilung, die zu unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen geführt hat, soll im Rahmen dieser Ausführungen unberücksichtigt bleiben.

Die Therapie besteht in einer intensiven Strahlenbehandlung, die bei großzügiger Anwendung gute Erfolge gezeigt hat. In fortgeschrittenen Stadien werden Zytostatika eingesetzt, die bei keiner anderen malignen Erkrankung so wirksam sind. Eine Kombinationstherapie aus Vincristin, Cyclophosphamid, Procarbazin und Prednison hat sich am besten bewährt (Remissionsrate 81 %). 51 % der Kranken überleben 5 Jahre, 35 % mehr als 10 Jahre.

Dennoch muß darauf hingewiesen werden, daß gerade beim M. Hodgkin Phasen der sogenannten Anergie (Tuberkulin-negativ) durch Phasen der Allergie (Tuberkulin-positiv) abgelöst werden können.

Daraus muß der Schluß gezogen werden, daß das ICS jeweils entsprechend stärker stimuliert wird bzw. entsprechend weniger.

Beim Hodgkin-Sarkom bestehen bisher nur wenige Anhaltspunkte für Tumorantigenität bzw. die Existenz zellvermittelter sowie molekularer Antikörper. KLEIN (59) und GSELL (40) hatten bei ihren Versuchen einige positive Ergebnisse.

NAGEL (83) vertritt unter anderen die Ansicht, daß systemisch auftretende maligne Prozesse des lymphatischen Apparates keine Antigenität entwickeln würden, sondern eher im Sinne einer graft-versus-host Reaktion wirksam werden.

Eine Virusätiologie versucht die Gruppe um LEVINE (68) zu begründen, indem sie erhöhte Antikörpertiter gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV) bei Hodgkin-Patienten nachweist. Als Antikörpermaterial wurden Seren von Hodgkin-Patienten in allen 4 Stadien verwandt, zum Nachweis diente die indirekte Immunfluoreszenztechnik.

Höhere EBV-Titer von unbehandelten Patienten mit M. Hodgkin gingen einher mit länger anhaltenden Symptomen, stärker fortschreitender Krankheit, kürzerer Überlebenszeit und dem histologischen Bild einer Lymphozytenauswanderung.

Behandelte Patienten hatten deutlich höhere Titer als unbehandelte.

Besonders hohe Antikörpertiter gegen das onkogene Adenovirus Typ 12 fanden auch MC FARLANE (27) und SANDRA bei M. Hodgkin-Patienten.

Dabei bestand keine Geschlechtsabhängigkeit,
jedoch stammten alle positiven Seren von
Patienten unter 40 Jahren.

2.2.3 Leukämie (chronisch myeloische und chronisch lymphatische)

Die chronische myeloische Leukämie stellt eine abnorme, langsam fortschreitende Proliferation der granulozytären Reihe mit Vermehrung der reifen Formen und Auftreten unreifer Formen der Granulozyten im zirkulierenden Blut dar. Die pathologische Wucherung ist hauptsächlich in der Leber, im Knochenmark und in der Milz lokalisiert. Die Erkrankung tritt am häufigsten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf. Die Therapie besteht in einer oralen Verabreichung von Busulfan bis zur Normalisierung der Leukozyten; zusätzlich ist eine Röntgenbestrahlung des Organs möglich. Die Überlebenszeit der Patienten konnte bisher durch keine Therapieform verlängert werden, nur 20 % leben länger als 5 Jahre.

Die chronische lymphatische Leukämie geht einher mit einer abnormen, diffusen Proliferation lymphatischer Zellen in den Lymphknoten und den lymphatischen Geweben. In späteren Stadien tritt eine lymphatische Infiltration des Knochenmarks und dadurch eine regulative Verdrängung der normalen Elemente der Hämatopoese ein.

Die Lymphadenose ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. 2/3 aller Fälle erkranken zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Männer sind doppelt so häufig befallen wie Frauen. Die Therapie besteht in Zytostatika- oder Strahlenbehandlung. Allerdings sollte sie erst bei Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes einsetzen.

Die Prognose ist etwas besser als bei der chronisch myeloischen Leukämie. Der letale Ausgang wird meist durch Infekte oder die Anämie herbeigeführt.

Auch bei den Leukämien wurden sowohl zellvermittelte als auch molekulare Antikörper gegen TST-Antigene nachgewiesen (59,83). Somit besteht also kein Zweifel an der Existenz leukämiezell-spezifischer Antigene. Unter anderem wird dies dadurch erhärtet, daß in rund 10 % der Fälle Spontanremissionen bzw. Dauerheilungen nach initialer Therapie nachweisbar werden. Die Arbeitsgruppe von MATHÉ (73,74) arbeitet seit geraumer Zeit an der Entwicklung einer wirkungsvollen Immuntherapie für Patienten mit lymphatischer Leukämie. Das inzwischen recht komplexe Therapieprogramm sieht zunächst eine Corticoid- und Zytostatikabehandlung vor, bis sich die Patienten in Remission befinden. Die Präimmuntherapie wird mit Chemotherapeutika und Bestrahlungen abgeschlossen, worauf die eigentliche Immuntherapie mit BCG, Corynebacterium parvum und bestrahlten "gepoolten", also homologen, Leukämiezellen (intra- und subkutan) einsetzt. 7 von 20 Patienten waren 3 - 5 Jahre nach Beendigung der Präimmuntherapie bei andauernder Immuntherapie klinisch wie hämatologisch gesund!

Die antigenspezifische Immunität bei Empfängern von Leukozyten-Transfusionen von "Immunspendern" untersuchten JOHN und Mitarbeiter (56).

Das Antigenmaterial bestand in "keyhole limpet hemocyanin" (KLH) und GLAT = ein Polymer aus Glutamat, Lysin, Alanin und Tyrosin. Die Immunitätsentwicklung wurde am Anstieg der "delayed hypersensitivity" bei Hauttests und der Entwicklung zirkulierender Antikörper gemessen. Die Leukozytenspender litten an chronischer lymphatischer Leukämie, die Empfänger an symptomatischen metastasierendem Krebs. Die Ergebnisse mit beiden Antigengruppen waren ähnlich. Nach der Leukozytentransfusion zeigten die Empfänger Anzeichen von Immunität in Form von ansteigenden Haemagglutinin-
nintitern als Zeichen der Antikörperformation, "delayed hypersensitivity" und in vitro Lymphozytenblastogenese.

SWAIM (105) et al. berichten über einen Fall von M. Hodgkin der, nachdem er 8 1/2 Jahre intermittierend bestrahlt wurde, eine chronisch myeloische Leukämie entwickelte. Die Strahlen erfaßten nahezu das ganze Skelett. Er weist nach, daß die Bestrahlung ein wichtiger Faktor für die Entwicklung der Leukämie war. Beim Test mit antileukämischen fluoreszenten Antikörpern kam es zu positiven Reaktionen.

BORELLA (8) et al. berichten über ihre Untersuchungen der immunsuppressiven Effekte von Langzeit-Chemotherapie bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie in Remission. Im Vergleich mit gesunden Kindern zeigten die Leukämiepatienten eine verminderte Immunantwort auf die Vaccination mit Hongkong -Influenza-Virus.

Dabei war die Antikörperproduktion auf das Haemagglutininantigen stärker unterdrückt als die gegen das Neuraminidaseantigen. Bei in vitro Experimenten mit der Lymphozytentransformation ließ eine 3-tägige intensive Chemotherapie die Transformation völlig verschwinden als Maß der Immunkompetenzeinschränkung der zirkulierenden Lymphozyten.

SAUTER et al. (95) versuchen die These zu stützen, daß tumorspezifische Antigene beteiligt sind bei der Agglutination durch Neuraminidase von Myeloblasten von leukämischen Patienten. Dazu isolierte er periphere weiße Blutkörperchen von Patienten, die an akuter myeloischer Leukämie erkrankt waren und inkubierte sie 2 Stunden lang mit *Vibrio cholerae* Neuraminidase. Die Agglutination trat nach 2 Stunden auf, wenn das Medium 20 U/ml enthielt. Mit 0,2 U/ml des Enzyms trat die Agglutination erst 24 Stunden nach Inkubation auf.

2.2.4 Andere Sarkome

Bei den Knochensarkomen unterscheidet man
a) nach der Entstehung die primären von den sekundären und b) nach der Erscheinungsform die osteogenen von den osteolytischen. Die osteogenen Sarkome werden in das osteoplastische, sklerosierende, chondroplastische und das zentrale Fibrosarkom untergliedert, das osteolytische Sarkom ist meist eine entartete Riesenzellgeschwulst.

Die Diagnose Sarkom ist aus dem Wachstumsverlauf, dem Röntgenbild (Arteriogramm) und der Probeexzision zu stellen. Die Behandlung besteht vorwiegend in einer Röntgenbestrahlung und - wenn Lunge, Leber und übriges Skelett nach 6 Monaten noch metastasenfrei sind - in der Amputation der befallenen Gliedmaße.

Auch beim Sarkom und den ihm verwandten Neoplasmen fand man sowohl tumorspezifische Antigene als auch entsprechende Antikörper und wies sie durch die verschiedenen immunologischen Tests des öfteren erfolgreich nach.

Als einem der ersten gelang MORTON und MALMGREN (77) der Nachweis von tumorspezifischen Antikörpern in den Seren von Osteosarkompatienten gegen homologes und autologes Tumormaterial mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenz.

Außerdem untersuchten sie die Seren von Familienangehörigen und engen Freunden bzw. von Blutbankspendern.

Das Ergebnis war in 100 % positiv bei allen Sarkompatienten, zu 85 % und 91 % bei Familienmitgliedern und Bekannten, aber nur in 29 % bei den gesunden, unbekannten Blutspendern. Diese Ergebnisse lassen auf das Vorhandensein eines infektiösen Wirkstoffes beim Sarkom schließen, der bei den Familienangehörigen und Freunden asymptomatische Infektionen hervorgerufen hat.

Diese Hypothese wird noch gefestigt durch die elektronenmikroskopische Entdeckung von Viruspartikeln, die morphologisch denen bei Affen und Mäusen gefundenen Sarkomviren ähneln. Diese Viruspartikel fanden sich bei einem Liposarkom, das offensichtlich ein sarkomspezifisches Antigen mit dem Osteosarkom gemein hat (78). Ihre früheren Untersuchungen (77) führte die Gruppe um MORTON noch weiter aus und bekam dabei neue, zum großen Teil die alten bestätigende Ergebnisse (78). U.a. beobachteten sie eine immunfluoreszente Färbung nicht nur im Zytoplasma und an der Zellmembran, sondern sogar an nukleären Bestandteilen von Osteosarkomzellen.

Ein Komplementbindungsverfahren erbrachte ebenfalls großes Antikörpervorkommen in den Seren von Sarkompatienten gegen ein allgemeines sarkomspezifisches Antigen, das aus Gewebekulturen herauspräpariert worden war, die von menschlichen Lipo-, Fibro- und Osteosarkomen stammten. (22)

Die Vermutung, daß es für die verschiedenen Sarkomformen und evtl. auch für die Riesenzelltumoren, ein allen gemeinsames Antigen gibt, wird durch die immunfluoreszenten Teste von PRIORI et al. (91) noch bestätigt.

Die Mikrozytotoxizitätsmethode wurde verwandt, um einen cytotoxischen Faktor für menschliche Sarkomzellen nachzuweisen (112). Man fand diesen Faktor bei 70 % der Seren von Sarkompatienten, 58 % von deren Familienmitgliedern und nur 8 % von normalen Blutspendern. Dieses Zytotoxin erwies sich auch als ein Antikörper gegen ein allgemeines Zelloberflächen-Sarkomantigen, da es spezifisch für Sarkomzellen und seine Aktivität komplementabhängig ist und außerdem mit der Gammaglobulinfraktion aus dem Serum extrahiert werden kann. Die Tatsache, daß das Antigen an der Zelloberfläche liegt, macht die Tumorzelle für Immunangriffe empfindlich und verstärkt die Bedeutung, die die Immunabwehrlage des Wirtes für die Wachstumsheftung des Tumors hat. Der zellulären Immunität beim Sarkom sind Arbeiten von VANKY et al. (107, 108) gewidmet, die versuchten, die peripheren Lymphozyten von Sarkompatienten durch den Kontakt mit autochthonen Tumorzellen zu verstärkter DNS-Synthese zu stimulieren.

Nach dem "mixed lymphocyte-target-interaction" (MLTI)-Test zeigte sich bei 13 von 26 Patienten eine statistisch signifikante Stimulation der Lymphozyten.

Die Lymphozyten der anderen 13 zeigten auf Phytohämagglutinin jedoch ebenfalls eine Reaktion, d.h. wenn der Stimulus stark genug ist, sind sie durchaus in der Lage zu reagieren. Kontrollen mit benignen Tumorzellen zeigten keinerlei Stimulation der Lymphozyten. Diese Resultate beweisen die Fähigkeit der peripheren Lymphozyten zwischen Tumor- und Normalzellen zu unterscheiden. Möglicherweise sind für die negativen Reaktionen Blockierungen der stimulierenden Faktoren (z.B. Membranantigene) durch humorale Antikörper verantwortlich.

Da ein großes Chondrosarkom bei einem Patienten auf den Primärtumor begrenzt blieb und nicht, wie sonst oft, metastasierte, untersuchten SINKOVICS und SHIRATO (96) den Tumor auf seine Antigenität, da sie immunologische Wirkungen vermuteten. Mit den kultivierten Tumorzellen reagierten kleine, autologe Lymphozyten und verhinderten ein Wachsen der Kultur durch Zerstörung der Tumorzellen. Man nimmt an, daß bei Chondrosarkompatienten vorsensibilisierte kleine "Executor-Lymphozyten" zirkulieren, die an ein Tumorantigen gebunden sind.

Im indirekten Antikörper-Immunfluoreszenztest reagierte das Patientenserum mit zytoplasmatischen Antigenen der Tumorzellen. Mikroskopisch waren in den Tumorzellen Filamentstrukturen zu sehen, die den Ribonukleinsträngen von Viren ähnelten.

Einen Zusammenhang zwischen dem Anti-Sarkom Antikörpertiter, "delayed hypersensitivity" bei Hauttesten mit Sarkomantigen(en) und dem klinischen Verlauf der Erkrankung bewiesen EILBER und MORTON (23).

Den Antikörpertitern maßen sie mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion und der Ouchterlony-Immundiffusion und fanden eine eindeutige Korrelation zum jeweiligen klinischen Zustand. Patienten, die länger als 3 Jahre überlebten, hatten beständig erhöhte Titer von 1/32 oder größer. Komplementbindende Antikörpertiter stiegen bei 20 Patienten nach Operation an und blieben bei 6 Patienten erhöht, die frei von Rezidiven blieben. Bei denjenigen jedoch, die ein Rezidiv entwickelten, sanken die Titer auf nichttestbare Werte ab.

2.2.5 Nasopharynxkarzinome

Maligne Rachentumoren sind insgesamt recht selten, befallen häufiger das männliche Geschlecht und zwar als Karzinome doppelt so häufig wie als Sarkome. Uncharakteristische Frühsymptome sind "Schnupfen" und Behinderung der Nasenatmung, später kommen Sehstörungen und Augenmuskellähmungen als Folge der Nervenreizung hinzu. Sehr früh treten Metastasen in den regionären Lymphknoten auf, Fernmetastasen sind selten. Eine Probeexzision sichert die Diagnose. Die Therapie besteht bisher in einer operativen Entfernung des Primärtumors mit den Lymphknotenmetastasen mit anschließender Bestrahlung. Die Erfolgsaussichten sind schlecht, die Erfolgsziffern über alles liegen um 15 %.

Beim Nasopharynxkarzinom vermutet man ebenfalls wie beim Burkitt-Tumor und der infektiösen Mononukleose eine Beziehung zum Epstein-Barr-Virus (EBV). Untersuchungen, die diese Vermutungen stützen sollten, unternahmen u.a. die Gruppe um HENLE (48), die mit Hilfe einer indirekten Immunfluoreszenztechnik erhöhte Antikörpertiter gegen das EBV bei Patienten mit Nasopharynxkarzinom nachwiesen. Man untersuchte außer den NPK-Seren zur Kontrolle die Seren von Patienten mit anderen Nacken- und Halsneoplasmen und von Gesunden.

Die NPK-Seren zeigten in 84 % signifikant (6-fach) höhere AK-titer als die sämtlicher Kontrollgruppen und zwar je nach dem Grad der Erkrankung stieg die Titerhöhe von 45 % in Stadium I bis 100 % in Stadium V.

Mit dieser Methode konnten sowohl Antikörper gegen virale EB-Kapselantigene als auch solche gegen EBV-induzierte Zellmembranantigene nachgewiesen werden.

Auch GOLDMAN et al. (30) gelang der Nachweis hoher Anti-EBV-Antikörpertiter bei NPK mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz. 15 von 21 = 71 % seiner ausgesuchten NPK-Patienten zeigten dieses Phänomen, während es bei nur 4 % in den Kontrollgruppen auftrat.

Er stellte darüber hinaus fest, daß die Patienten mit aktiven Tumoren allgemein höhere Titer hatten als solche, deren Tumor schon erfolgreich mit Bestrahlung behandelt worden war. Ähnliche Untersuchungsergebnisse liegen über japanische (106) und chinesische Forschungen vor, bei denen das Nasopharynxkarzinom besonders häufig in Erscheinung tritt (genetische Prädisposition?). Inwieweit eine kausale oder eine nur passagere Rolle des EBV beim NPK in Frage kommt, bleibt noch zu klären.

Wie dem EBV schreibt man auch dem Herpes-Typ II - Virus eine mögliche onkogene bzw. in irgendeiner Weise mit dem Tumorstadium verbundene Rolle zu. Einen Zusammenhang zwischen NPK und dem Auftreten von HTV (Herpes-Typ-Virus) versuchen auch LIN et al. (70) in ihrer Studie nachzuweisen. Sie fanden erhöhte Anti-HTV-Titer in den Seren von NPK-Patienten, ihre Vermutung, daß HTV auch ätiologisch von Relevanz sei, ließ sich durch Tests an Nachbarn und Familienmitgliedern allerdings nicht beweisen.

Bemerkenswert ist ein, wenn auch nicht statistisch signifikanter, Prozentunterschied von seropositiven Fällen je nach Geschlecht: 42 % für Männer und 35 % für Frauen.

CATALANO und GOLDMAN (13) fanden bei ihren Untersuchungen mit der Mikroneutralisationsmethode erhöhte geometrische Haupttiter für den Herpes-Typ-II-Virus. Da sie aber keine Unterschiede des Antikörpertiters im Vergleich mit normalen Seren fanden, erklärten sie dieses Phänomen mit einer veränderten immunologischen Reaktivität der NPK-Patienten.

2.3 Tumoren im Respirationstrakt

2.3.1 Bronchialkarzinome

Das Bronchialkarzinom ist heute die häufigste Neubildung beim Mann und nimmt noch immer an Häufigkeit zu. Überwiegend erkranken die Altersklassen über 40 Jahre mit einem Gipfel im 6. Lebensjahrzehnt. Männer sind weitaus häufiger als Frauen betroffen, im Verhältnis ca. von 9 : 1. Die dominierende Ursache für den Lungenkrebs ist nachgewiesenermaßen das Zigarettenrauchen. Die krebsbegünstigende Wirkung von Tabakteer wurde im Tierexperiment dargestellt.

Histologisch unterscheidet man Plattenepithelkarzinome, undifferenzierte Karzinome, solide und kleinzellige Karzinome und schließlich die seltenen Adenokarzinome.

Frühsymptome sind Husten, Bronchitis und Fieber, später erst zeigt sich ein physikalisch massiver Lungenbefund und eine venöse Einflußstauung; Ösophagus, Vagus und Recurrens zeigen Drucksymptome. Die Therapie der Wahl besteht in der chirurgischen Radikaloperation mit kombinierter Zytostatikabehandlung. Auch eine Nachbestrahlung hat sich bewährt, für inoperable Patienten hat sich das Telekobalt hinsichtlich der Röntgenbestrahlung überlegen gezeigt.

Bei Bronchialkarzinomen konnte ein Isoenzym der alkalischen Phosphatase im Serum und in Tumorzellen der Patienten nachgewiesen werden. Nach dem Patienten, bei dem es zuerst gefunden wurde, nannte man dieses dem placentaren Isoenzym der alkalischen Phosphatase in Hitzestabilität, L-phenylalanin-Empfindlichkeit und Elektrophoresemuster ähnliche Foetoprotein REGAN-Isoenzym.

Der Erforschung dieses Plasmaproteinfaktors in biochemischer und immunologischer Sicht widmete sich vor allem die Gruppe um FISHMAN (30), die u.a. Versuche mit der Gelelektrophorese, Incubationstests und Hitzestabilitätsuntersuchungen machte.

Dabei stellten sie fest, daß die antigenetischen Strukturen von Placenta- und Regan-isoenzymen übereinstimmen. Außer bei Lungenkrebspatienten fanden sie das REGAN-Isoenzym in den Seren von Patienten mit gastrointestinalen und ovariellen Tumoren.

Über longitudinale Studien der zellulären Immunität bei Krebspatienten berichten SPENGLER et al. (98) u.a. bei 18 Fällen von Bronchuskarzinom, alle mit ausgedehnter Metastasierung. Einerseits prüften sie das Verhalten des Spättypushauttests mit einer Batterie von ubiquitären Antigenen (z.B. Tuberkulin und Candidin) andererseits die Stimulierbarkeit der Lymphozyten in vitro mit Phytohämagglutinin (PHA) und mit den im Hauttest positiven spezifischen Antigenen.

In allen Fällen wurde die Untersuchung 2 Wochen nach Einleitung einer kombinierten zytostatischen Behandlung wiederholt. Die Therapie bestand für die Bronchuskarzinompatienten aus Endoxan, Natulan, Methotrexat und Oncovin. Vor der Therapie zeigten alle Patienten den einen oder anderen positiven Hauttest, so daß man nicht ohne weiteres von einer allgemeinen Beeinträchtigung der Immunreaktion sprechen kann. Auch bei der Lymphozytenstimulation konnte praktisch immer mit einem der Antigene eine Stimulation bewirkt werden. Dagegen kann man eine gewisse Depression der Lymphozytenstimulierbarkeit durch PHA als Ausdruck einer verminderten zellulären Immunität bei Karzinompatienten interpretieren. Dafür scheint neben einem zellulären Defekt, die Wirkung von Plasma-inhibitoren bzw. der Mangel an für die Stimulation notwendigen Faktoren im autologen Plasma der Karzinompatienten verantwortlich zu sein. Nach der Therapie zeigte sich in 55 % eine verstärkte Sensibilisierung in den Hauttests, was als Beweis dafür angesehen werden kann, daß die hier verwandte Chemotherapie keinen konstanten und eingreifenden immunsuppressiven Effekt ausübt.

2.4 Tumoren des Intestinaltraktes

Die Karzinome des Verdauungstraktes stellen sich überwiegend als Adenokarzinome dar. Bei gleicher Geschlechtsverteilung findet sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen 50. und 70. Lebensjahr. Die sehr häufige Komplikation besteht in einer schon früh einsetzenden Metastasierung. Bevorzugt befallen werden zunächst die Nachbarorgane (Blase, Prostata, weibliche Geschlechtsorgane) aber auch die lokalen Lymphknoten, Leber, Skelett und Lunge.

Die Therapie in Form der chirurgischen Behandlung richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Lokalbefund und dem Nachweis der Metastasen.

Auch bei den intestinalen Karzinomen sind schon früher Antikörper gegen Zytoplasma, Mikrosomen, Mitochondrien- sowie gegen Nucleoplasmafraktionen nachgewiesen worden. Darüber hinaus fand man jedoch humoral und immunhistochemisch faßbare embryonale Antigene: die karzinoembryonalen Antigene (CEA) (36). CEA, das sich normalerweise im embryonalen bzw. foetalen Darm nachweisen läßt und auch in der Leber und im Pankreas während der ersten zwei Schwangerschaftsdritteln, findet sich ansonsten weder im gesunden noch im entzündlichen Gewebe des Erwachsenen * und kann somit als tumor-assoziiertes Antigen im Verdauungstrakt gelten. Um den Nachweis und genauere Lokalisation des CEA bemühte sich vor allem GOLD (35).

* Ausnahmen: Einzelbeispiele von Colitis ulcerosa sowie Gastritis und Ulcus venticuli

Als Antigenmaterial diente ihm eine mit Metastasen erfüllte Leber, die CEA-Aktivität demonstrierte er mit einer Präzipitationinhibitions-technik bzw. mit dem Test nach OUCHTERLONY. Antikörper lieferten Seren von 212 Spendern mit den verschiedenen malignen Erkrankungen. Als Nachweis für die anti-CEA-Antikörperreaktivität benutzte er den Hämagglutinin-test. 70 % aller Tumorpatienten mit nichtmetastasierten vom entodermalen Epithel des Verdauungstrakts ausgehenden Neoplasmen zeigten positive Hämagglutininaktivität, aber kein Patient mit Metastasen. Eine große Tumorgewebsumenge scheint also zur Abnahme der CEA-Antikörper in der Zirkulation zu führen.

Die Frage nach der zellvermittelten Immunität gegen CEA wurde von LEJTENYI und ihrer Gruppe (66) mit Hilfe eines Lymphozytentransformationstestes untersucht. Das gereinigte Antigenmaterial stammte wiederum von Patienten mit intestinalen Tumoren, das in vitro gegen Lymphozyten ausgesetzt wurde.

Mit dem verwendeten Testsystem war allerdings keine eindeutige Reaktion zu erzielen und somit kein Anhaltspunkt für zellvermittelte Immunität gefunden.

Als Ursache wird diskutiert, daß das CEA in situ einen Proteinfaktor enthält, der eine Stimulation sowohl zellvermittelter als auch humoraler Antikörperproduktion bewirkt, daß aber gereinigtes CEA dieses Protein nicht mehr enthält und somit nur noch eine humorale Immunität stimulieren kann.

Dagegen konnte die Gruppe um HELLSTRÖM (43) nachweisen, daß die Lymphozyten von Kolonkarzinompatienten im "Colony inhibition-Test" sowohl das Wachstum homologer als auch autologer Kolonkarzinomzellen verhindern konnten, was auf eine tumorspezifische Antigenität schließen läßt, die zellvermittelte Immunität zu stimulieren vermag.

Auch COLLATZ et al. (16) versuchten die Autoantigenität des CEA mit Hilfe von 3 verschiedenen Techniken nachzuweisen: 1. passive Hämagglutination, 2. Immunadsorption, 3. indirekte Immunfluoreszenz. Aber ihre Suche nach zirkulierenden Antikörpern in den Seren von Kolonkarzinompatienten fiel negativ aus, woraus sie schlossen, daß die von anderen Autoren gefundenen auf normale Gewebsproteine mit antigenetischer Wirkung zurückzuführen seien.

Die Isolation des CEA gelang unter anderen (KRUPEY 1965 (63)) von KLEIST und BURTIN (62). Sie fanden, daß die isolierten Extrakte mit den klassischen Proteinfärbemethoden färbbar waren und daß das tumorspezifische Antigen hitzeresistent war bis zu einer "Kochzeit" von 40 Minuten. Das karzinoembryonale Antigen wurde auch in vielen Fraktionen gefunden die bei Versuchen, die HOLLINSHEAD et al. (51) unternahmen, Hautreaktionen bei Patienten mit Kolon- und Rectumkarzinom hervorriefen. "Delayed hypersensitivity" zeigte sich bei 17 von 19 Patienten, die mit löslichen Membranfraktionen von autologen Tumorzellen getestet wurden. Die Reaktion war eindeutig negativ bei der Verwendung normaler Zellfraktionen.

Positive, wenn auch geringere, Reaktionen traten auf, als die Tumorpatienten mit foetalen Darmzellfraktionen aus dem 1. und 2. Schwangerschaftsdrittel getestet wurden. Negativ verlief der Test mit Zellfraktionen eines Foetus im 3. Trimester. Als man die Membran- und die löslichen Fraktionen auf CEA untersuchte, fand man es in allen, die von Patienten mit Kolon- bzw. Rectum-CA stammten.

Bei 78 % von Primärleberkarzinompatienten gelang PURVES et al. (92) der Nachweis des α -Foetoproteins. Als Testmethode diente der Immundiffusionstest nach OUCHTERLONY.

SAVEL (95) schließlich untersuchte den Effekt von autologen Tumorextrakten auf die peripheren Blutlymphozyten, unter anderen auch beim Adenokarzinom des Kolon, Rectum und Magens. Er fand nur bei 1 von 23 Patienten eine Stimulation der Lymphozyten. Dieser eine allerdings hatte eine relativ günstige Prognose.

2.5 Tumoren des Urogenitalsystems

2.5.1 Hypernephroides Karzinom

Fast 90 % aller bösartigen Nierentumoren sind die vom Parenchym ausgehenden Nierenzellkarzinome, die bei Männern doppelt so häufig sind wie bei Frauen und deren Häufigkeitsgipfel im 7. Lebensjahrzehnt liegt. Die als WILMS-Tumoren bezeichneten, äußerst malignen Adenomyosarkome der Niere kommen nur im Kleinkindesalter vor. Da die meisten Nierenzellkarzinome Strukturen enthalten, die histologisch an Nebennierenrindengewebe erinnern, werden sie deshalb auch als hypernephroide Karzinome bzw. Hypernephrome (GRAWITZ-Tumoren) bezeichnet. Erst sehr spät kommt es zu regelrechten Beschwerden, erstes Symptom ist oft eine leichte Hämaturie.

Auf hämatogenem Weg metastasieren die Hypernephrome bevorzugt in Knochen, Lunge und Leber.

Die Therapie der Wahl besteht bisher in einer möglichst frühen Nephrektomie mit nachfolgender Bestrahlung bzw. Zytostatikagabe.

Auch beim Hypernephrom ließen sich eine Reihe von Immunphänomenen nachweisen, die auf eine tumorspezifische Antigenität schließen lassen. Darüber hinaus wurden relativ hohe Quoten einer spontanen Rückbildung beobachtet (25,26), ebenfalls ein Beweis für durch Tumorantigene mobilisierte, körpereigene, immunologisch definierbare Abwehrkräfte.

Außerdem fand man (75) beim GRAWITZ-Tumor die Besonderheit, daß bereits nachweisbare Lungenmetastasen sich mit der operativen Entfernung des Primärtumors spontan und dauerhaft zurückbildeten.

So berichtet MATHIAS (75) über den Fall einer 59 Jahre alten Nierenkarzinompatientin, bei der eine Nephrektomie vorgenommen wurde. Schon 1 Monat später zeigten die bis dahin sehr deutlichen Lungenmetastasen eine Besserung im Röntgenthorax, 5 Monate später waren sie überhaupt nicht mehr nachweisbar, die Thoraxaufnahme war normal. Die Patientin war weder bestrahlt worden, noch hatte sie Zytostatika erhalten. Im Zusammenhang mit anderen ähnlichen Berichten (25,38) darf man wohl auf eine Beziehung Tumor, Wirt und Metastasen schließen, die durchaus immunologischer Natur sein kann.

Die Frage nach der zellulären Immunität beim Nierenkarzinom untersuchte die Gruppe um BUBENIK (9) mit Hilfe einer Mikro-Kultur-gewebe-Plattenmethode.

Das Antigenmaterial stammte von GRAWITZ-Tumorzellen, die Leukozyten stammten von Patienten mit renalem Karzinom. Die Leukozyten von 12 von 19 Grawitztumorpateinten erwiesen sich als zytotoxisch sowohl für autochthone als auch allogene Nierenkarzinomzellen. Eine Zytotoxizität konnte bei Kontrollversuchen mit Leukozyten von Patienten mit anderen Neoplasmen bzw. von Gesunden nicht festgestellt werden.

Die Ergebnisse zeigen, daß das menschliche Nierenadenokarzinom tumorassoziierte Antigene besitzt, die miteinander kreuzreagieren. Ähnliche Ergebnisse brachte die Arbeit von DIEHL et al. (20), die ebenfalls mit Lymphozyten von Nephroblastompatienten und einer Mikroplattentechnik bzw. dem zytotoxischen Plaquetest die tumorbezogene Zytotoxizität nachwiesen. Bei 10 von 24 Spendern mit 2 autochthonen und 8 allogenen Kombinationen zeigte sich zellvermittelte, tumorspezifische Zytotoxizität. Die Lymphozyten von Patienten mit Primärtumoren zeigten übrigens eine weitaus häufigere tumorzerstörende Wirkung als die von Patienten mit metastasierenden Erkrankungen.

HELLSTRÖM et al. (44) wiesen die zelluläre Immunität auch bei Wilms-Tumoren mit Hilfe des "Colony-Inhibition-Test" nach, bei dem autochthone Lymphozyten von den Tumorpatienten die jeweiligen Tumorzellkolonien am Wachstum hinderten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen VANKY und STJERNSWÄRD (107), die einen "mixed lymphocyte-target-interaction-test" anwandten.

Ein Blockieren von zellvermittelter Immunität durch Seren von Patienten mit wachsenden Nierentumoren wiesen HELLSTRÖM et al. (47) in einer weiteren Studie nach. 67 von 81 Patienten zeigten die Fähigkeit der Blockierung des zytotoxischen Effekts immunspezifischer Lymphozyten.

Allerdings nur bei Tumoren des gleichen histologischen Typs. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit dem schon früher beschriebenen Phänomen des immunologischen "enhancements" bzw. mit blockierenden Antikörpern.

Für andere Neoplasmen gelang der gleichen Gruppe (46) der Nachweis von Serumfaktoren, die diesen blockierenden Effekt wiederum aufzuheben vermögen.

2.5.2 Zervix- und Ovarialkarzinome

Das Zervixkarzinom ist mit 65 - 80 % das häufigste Genitalkarzinom der Frau. Dazu gehören erstens: das Portiokarzinom und zweitens: das Zervixkanalkarzinom. Beide Formen können ineinander übergehen und sind in der Regel Plattenepithelkarzinome. Befallen werden oft Frauen in der Fertilitätsperiode, der Häufigkeitsgipfel liegt um das 40. - 45. Lebensjahr.

Zur Therapie bedient man sich hauptsächlich der Operation oder Bestrahlung. Beide Behandlungen werden auch kombiniert angewendet, wobei für die Bestrahlung vor allem Radium, Röntgen und neuerdings auch Telekobalt verwendet wird.

Die Ovarialkarzinome zeichnen sich durch eine außerordentliche Vielfalt im Erscheinungsbild aus. Ihr Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt, als Therapie kommt vor allem die Exstirpation des Tumors in Frage, als Nachbehandlung Röntgenbestrahlung bzw. Radiogoldapplikation.

Auch beim Zervix- und Ovarialkarzinom fand man Anhaltspunkte für das Vorhandensein tumorspezifischer Antigene und entsprechender Antikörper.

So untersuchte LEVI (67) mit Hilfe der Immundoppeldiffusion nach OUCHTERLONY und der Immunelektrophorese die Produktion tumorspezifischer Antikörper beim papillären Cystadenom des Ovars und dem Schuppenzellkarzinom der Zervix und versuchte außerdem, korrespondierende antigenetische Komponenten im Tumorgewebe zu isolieren.

Durch Präzipitationslinien, die im OUCHTERLONY-Test zwischen Tumorhomogenaten und Antiseren auftraten, konnte die Existenz tumorspezifischer Antigene bei beiden Tumorarten nachgewiesen werden, zumal normales Gewebe im Kontrollversuch negative Ergebnisse erbrachte. Die Spezifität der ovariellen Tumorantigene wurde in Zytotoxizitätstesten mit Tumorzellen und speziellen Antiseren noch verdeutlicht. In weiteren Testen konnten beim Ovarialkarzinom Antikörper im Patientenserum und beim Zervixkarzinom zirkulierende Antigene nachgewiesen werden. Die Möglichkeit einer Immundiagnose zeigte sich, als man antigenetische Unterschiede beim immunologischen Vergleich zwischen normalem und Tumorgewebe feststellte.

Beim Zervixkarzinom vermutet man schon seit einigen Jahren einen Zusammenhang zwischen Onkogenese und Herpesviren und hat dies u.a. durch den Nachweis erhöhter Antikörpertiter gegen das Herpesvirus-Typ-II beim Zervixkarzinom zu beweisen versucht.

So fanden PETERSEN et al. (89) in 31 % der Fälle mit Zervixkarzinom Antikörpertiter gegen Typ II während normalerweise beim Erwachsenen dieser in nur 15 % nachweisbar ist. Als Untersuchungsmethode wurde der Mikroneutralisationstest verwandt. Die Autoren ziehen eine kausale Rolle des Herpes-Simplex-Virus-Typ-II beim Zervixkarzinom nur unter dem Aspekt in Betracht, daß das Virus nur ein Agens von mehreren möglichen darstellt, die zum Karzinom führen können.

Interessant ist noch der Befund, daß die Durchseuchung mit dem Virus in den verschiedenen, nach makroskopischen wie histopathologischen Kriterien eingeteilten Karzinomgruppen unterschiedlich war.

Die Möglichkeit einer Krebsentstehung durch Herpesviren vom Typ II untersuchten auch RAWLS und KAUFMAN (93). Auch sie verwendeten die Neutralisationsmethode zum Antikörpernachweis, erhielten aber Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von Antikörpern bei Zervixkarzinompatienten die zwischen 31 - 100 % lagen. Die Unterschiede ergaben sich je nach sozioökonomischen Verhältnissen, nach geographischer Lage, nach der Häufigkeit des Partnerwechsels und der Anzahl der Geburten. Eine eindeutige Erklärung für diese Phänomene steht noch aus, festzustehen scheint jedoch, daß eine Herpes-Typ-II-Infektion eine Phase in der Entstehung von Zervixkarzinomen bestimmt, die die Umformung zum Tumor fördert.

2.5.3 Prostatakarzinome

Beim Prostatakarzinom handelt es sich um eine maligne infiltrativ wachsende Geschwulst des Prostatagewebes. Es bevorzugt Männer über 50 Jahre (20 % aller Männer im höheren Alter haben latente Karzinomanlagen). Lange Zeit bleibt der Tumor symptomlos, erst später treten dysurische Beschwerden, durch Nah- und Fernmetastasen verursachte Knochen-schmerzen, Allgemeinsymptome und erhöhte Phosphatasenaktivität im Serum auf. Die Diagnose erfolgt durch rectale Palpation und durch Biopsie. Die Therapie hat bei Anfangs-stadien mit einer radikalen Prostatektomie gute Erfolge gezeigt, palliativ ist später nur noch eine Hormontherapie mit Orchiektomie möglich. Radiologische Therapie (Bestrahlung, Radiogoldimplantation) zeigte sich bisher wenig erfolgreich.

Auch beim Prostatakarzinom gelang zum Teil der Nachweis tumorspezifischer Antigene und Antikörper.

So berichten ABLIN et al. (2,3) von ihren Untersuchungen auf zytotoxische Antikörper (CA) gegen allogene Lymphozyten mit Hilfe der Mikrozytotoxizitätsmethode. In den Seren von 2 von 22 Patienten (9 %) mit Prostatakarzinom fanden sich CA.

Weitere Studien zeigten, daß der zytotoxische Effekt komplementabhängig war. Sämtliche Kontrollversuche mit den Seren von Patienten mit benigner Prostatahypertrophie, Harnblasenkarzinom und anderen Karzinomen fielen negativ aus.

Außerdem konnten in den 2 positiven Seren leukoagglutinierende Antikörper durch die Methode der kapillären Agglutination nachgewiesen werden. (2) Erwähnenswert ist noch, daß eine vergleichbare zytotoxische Aktivität in den Seren von multiparen Frauen auftrat.

Immunologische Studien an normalen und malignen menschlichen Prostatagewebsextrakten erbrachten folgende Ergebnisse:

Das normale Prostatagewebe enthält 3 verschiedene spezifische Antigene, 2 davon sind gewebespezifisch, eines kann auch im Prostatasekret vorkommen. Eines der gewebespezifischen wurde als saure Phosphatase diagnostiziert. Mit speziellen Färbemethoden und Gelpräzipitation nach OUCHTERLONY fand man heraus, daß malignes Prostatagewebe unterschiedliche oder weniger bzw. gar keine Antigene enthielt. Die Autoren (1) räumen die Möglichkeit ein, daß zwar normale Antigene vorhanden sind, jedoch nicht in ausreichendem Maße, um Antikörpertiter hervorrufen zu können.

Außerdem könnten die tumorspezifischen Antigene die normalen gewebespezifischen verdrängt haben.

Auch die Gruppe um KENT (57) fand eine deutlich erniedrigte Konzentration der sauren Phosphatase bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollgruppen. Dieser Befund hat möglicherweise eine Bedeutung für die Beurteilung hinsichtlich Diagnose und Prognose.

Darüber hinaus zeigt sich beim metastasierenden Prostatakarzinom noch ein ganz besonderes Phänomen, das ähnlich dem beim in die Lunge metastasierten Hypernephrom ist: Nach Behandlung des Primärtumors mit kryochirurgischen Maßnahmen kommt es in einem relativ hohen Prozentsatz zur spontanen Remission der Metastasen (97).

Im Tierexperiment hatten sich erhöhte zirkulierende Antikörpertiter nach kryochirurgischer Behandlung gezeigt, die sich bei näheren Untersuchungen als Autoantikörper erwiesen (113).

Auch SOANES und seine Gruppe (97) berichten über Fälle mit metastasierendem Prostata-Ca, deren Metastasen sich nach kryochirurgischen Maßnahmen innerhalb von 10 - 30 Tagen spontan zurückbildeten.

Um eine Art "Boostereffekt" hervorzurufen wurden die Tumoren versuchsweise einer weiteren Kältemaßnahme nach einiger Zeit unterzogen: Es traten vermehrt Prostatatumor-spezifische Antikörper auf. Die Autoren sehen als Ursache für dieses immunologische Phänomen entweder eine Verringerung des antigenen Materials und damit eine Aufhebung der Immunparalyse mit aktiver Sensibilisierung des Organismus oder eine Veränderung der Membranantigene des Tumors die gleichzeitig zu einer Verstärkung der TSTA-Antigenität führt.

In beiden Fällen wäre die Remission der Metastasen als eine Transplantatabstoßungsreaktion zu werten.

2.5.4 Chorionepitheliom (Chorionkarzinom)

Das Chorionepitheliom ist ein malignes Geschwulst des plazentaren Chorionepithels, d.h. fetale Zellen wuchern im mütterlichen Organismus. Hauptsächlich kommt es im Uterus, im Eileiter und im Ovar nach Geburten vor. Insbesondere wuchern die Langhans'schen und die synzytialen Zellen, was eine Zerstörung der umgebenden Gewebe, Eröffnung von Gefäßen, Blutungen und dadurch Entstehung von Geschwulstknoten und Metastasen in der Scheide und Lunge nach sich zieht. Als wichtigstes diagnostisches Symptom ist die hohe Choriongonadotropinausscheidung zu werten.

Bei dieser Tumorart werden im übrigen Transplantationsantigene (Alloantigene) des Ehemanns wirksam. Normalerweise produziert eine Frau während der Schwangerschaft blockierende bzw. "enhancing" Antikörper, die die Alloantigene zu maskieren vermögen. Zum Nachweis dieser Antikörper verwendet man den Agglutinationstest bei dem die Leukozyten des Ehemanns durch das Serum seiner Ehefrau agglutinieren.

Chorionepitheliompatientinnen, die Alloantikörper besitzen, haben eine weitaus geringere Chance einer Spontanremission, als Frauen die ohne Alloantikörper ihren Tumor abzustoßen vermögen.

Das Chorionepitheliom ist, wie der Burkitt-tumor, durch niedrige Dosen von Antimetaboliten (Amethopterin, Methotrexat) in einem hohen Prozentsatz beeinflussbar bis zur totalen Remission.

Möglicherweise kommt es zu einer Haptenisierung durch das Chemotherapeutikum der Chorion-epithelzellen und somit zu einer Verstärkung der Membranantigenität.

GALLMEIER et al. (33) führen solch eine vollständige Regression auf Histokompatibilitäts-antigenunterschiede zwischen Mutter und Kind zurück, die er eindeutig für 2 Antigene nachgewiesen hat. Nach ihm wird die Ausbreitung eines Tumors immunologisch beeinflusst, wenn das "homologe Transplantat des Kindes auf die Mutter" = der Tumor, über mehr und stärkere Antigene verfügt als der Empfänger, der mütterliche Organismus. Bei Antigengleichheit ist also keine Immunantwort der Mutter zu erwarten.

Er beschreibt den Fall einer jungen Mutter, bei der 4 Monate nach der Geburt eine Uterus-totalexstirpation vorgenommen wurde, da ein Tumor an der Uterushinterwand festgestellt worden war, der histologisch das typische Bild eines Chorionepithelioms zeigte. Postoperativ traten Metastasen in der Lunge auf, während der Gonadotropintiter im Urin anstieg. Aber erst nach Beendigung einer intensiven Chemotherapie bildeten sich die Metastasen zurück, was er auf eine Immunreaktion seitens der Mutter zurückführt. Für eine Therapie lassen sich daraus folgende Schlüsse ziehen: Bei vollständiger bzw. weitgehender Antigenübereinstimmung ist eine zytostatische Langzeittherapie durchzuführen, während bei starken Antigendifferenzen eine solche eher schaden könnte, da sie auch die Antikörperbildung im Organismus blockieren würde,

es sei denn, man führt sie intervallartig durch und macht fortlaufende Immunitätskontrollen.

Auch BAGSHAWE (4) berichtet über seine Ergebnisse der Chemotherapie beim Chorionkarzinom, empfiehlt allerdings, möglichst früh mit der Behandlung einzusetzen, um gute Heilaussichten zu bekommen.

2.5.5 Harnblasenkarzinome

Die Blasentumoren sind nach den Prostata-tumoren die häufigsten Neoplasmen des Urogenitaltraktes. Bevorzugt erkranken Männer über 50 Jahren (ca. 75 %). Die Ätiologie wird in Zusammenhang mit aromatischen Aminen, polyzyklischen Kohlenwasserstoffen sowie dem Tryptophan gesehen. Dabei werden vor allem den Ortho-Aminophenolen karzinogene Eigenschaften zugeschrieben.

Die meisten Blasentumoren sind epithelialer Natur unterschiedlicher Malignität. Das Blasenkarzinom entwickelt sich zumeist aus dem Papilloma malignum zum Zottenkrebs oder aber es wächst infiltrierend in die Blasenwand (Ca. solidum). Die Therapie besteht bei den papillomatösen Formen in Elektrokoagulation bzw. Resektion, bei den infiltrativ wachsenden in einer Blasenteilsektion bzw. Zystektomie mit innerer oder äußerer Urinableitung. Kombinationen mit Zytostatika waren bisher wenig erfolgreich.

Auch beim Harnblasenkarzinom wies man tumorspezifische Antigene nach, die fähig waren zellvermittelte Immunreaktionen hervorzurufen, die gegen die Blasentumorzellen gerichtet waren (10).

Die Reaktionen wurden entdeckt, indem man autochthone oder allogene Harnblasenkarzinomzellen in vitro mit Leukozyten von Patienten mit Blasenkrebs zusammenbrachte.

Es sind in erster Linie BUBĚNIK und Mitarbeiter, die sich um eine weitere Aufklärung der zellulären und humoralen Immunreaktionen beim Harnblasenkarzinom bemühten (10).

Das Experimentmaterial bestand in Tumorexzisionsgewebe, das z.T. kultiviert wurde. Als Antikörpermateriäl dienten Leukozytensuspensionen und Seren von Harnblasenkarzinompatienten.

Eindeutig wurden die Tumorzellen durch die Leukozyten reduziert und zwar sowohl die autochthonen als auch die allogenen Karzinomzellen. In Kontrollversuchen stellte sich eine ausgesprochen spezifische Zytotoxizität der Leukozyten für Harnblasenkarzinomzellen heraus.

Die gleiche Spezifität konnte für zytotoxische Antikörper nachgewiesen werden. 4 von 9 Patienten hatten blockierende Antikörper in ihren Seren. Die Blockierung war unter den experimentellen Voraussetzungen vollständig.

Die Tumorzellreduktion ist komplementabhängig, da durch Hitze inaktiviertes Serum nicht aktiv war. Darüber hinaus wirkte ein leukozytenfreies Serum nicht zytotoxisch, was darauf schließen läßt, daß der aktive Faktor ein komplementabhängiges Opsonin der IgM-Klasse ist (54, 65). Nach einer Therapie mit hydrostatischem Druck wurde eine Nekrose, hervorgerufen durch eine Anoxie des Tumorgewebes und eine Leukozyteninfiltration, beobachtet.

Bei einigen Patienten zeigten die Leukozyten erst jetzt zytotoxische Wirkungen (10).

2.6 Karzinome der Haut und ihrer Anhangsorgane

2.6.1 Hauttumoren - Melanome (Melanozytoblastome)

Das Melanom ist eine sehr bösartige Geschwulst, die meistens aus einem mehr oder weniger dunklen Pigmentnävus entsteht, zu dem sich sehr bald kleine, schwarze sekundäre Tumoren gesellen. Sehr früh werden auch die Lymphdrüsen befallen, was dann zur Generalisation des Prozesses auf dem Lymph- und Blutwege überleitet mit Metastasen in der Haut, den Eingeweiden, der Leber, Lungen, Nieren, im Gehirn und in den Knochen.

Die Erkrankung kommt am häufigsten zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr vor und kann in wenigen Monaten letal verlaufen aber auch mehrere Jahre anhalten.

Einzig mögliche Therapie mit wenig Aussicht auf Erfolg besteht bisher in einer großzügigen totalen Exzision mit oder ohne starke Bestrahlung, abgesehen von einigen benignen Verlaufsformen bzw. Spontanremissionen (103).

Aufgrund der einschlägigen Literatur bestehen berechtigte Anhaltspunkte dafür, daß bei Patienten mit malignem Melanom, sowohl molekulare als auch zellvermittelte Antikörper gebildet werden.

Für die Existenz molekularer Antikörper sprechen alle jene Befunde, die durch indirekte Immunfluoreszenztechniken unter Verwendung von Melanomzellen und autologem und/oder allogem Serum mit positiver Zytoplasma- oder Membranfluoreszenz erhoben wurden.

So konnten FOSSATI und Mitarbeiter (32) in ihrem Untersuchungsgut fluoreszenzoptisch Membranantikörper nachweisen, die zum Teil streng autolog reagierten, z.T. aber auch Kreuzreaktionen mit allogenen Melanomzellen aufwiesen.

NAGEL (80) konnte mit einem "blocking test" humorale Membranantikörper, darüber hinaus aber auch zytotoxische Antikörper nachweisen, von welchen er annimmt, daß ihre Wirksamkeit komplementabhängig erfolgt. Im Falle der zytotoxischen Membranantikörper wurden in keinem Falle Kreuzreaktionen mit allogenen Melanomzellen gefunden.

Humorale antizytoplasmatische Antikörper wurden von MUNA und Mitarbeitern (79) in bis zu 100 % der Melanomträger gefunden. Kreuzreaktionen zeigten sich hier mit homologem Melanommaterial in einem Prozentsatz von 60 - 100.

OETTGEN et al. (72) stellte in seinen Versuchen mit pigmentproduzierenden Zellen beim malignen Melanom fest, daß Antikörper gegen diese Kulturzellen in 63 % der Seren von Melanompatienten und in 10 % der Seren von anderen neoplastischen Patienten gebildet werden.

Wie oben bereits erwähnt, wurden neben molekularen Antikörpern zellvermittelte Antikörper, mit anderen Worten spezifisch sensibilisierte Lymphozyten, gegen Melanomzellen nachgewiesen. Technisch wurde hierbei sowohl der gemischte Lymphozytentumorzellkulturtest, als auch der Lymphozytotoxizitätstest angewandt. (s. Abb. 2)

Die interessantesten Ergebnisse stammen von NAGEL und seiner Arbeitsgruppe (82), der die Untersuchungen hierzu auf eine Reihe vorangegangener klinischer Beobachtungstatsachen gestützt hat. So berichtete er über 2 monozygote Brüder eines Drillingpaares, die beide zu gleicher Zeit an der gleichen Körperstelle ein malignes Melanom entwickelt hatten.

Beide wurden operiert, doch während der eine nach 4 1/2 Jahren an weitgestreuten Metastasen vor allem auch in der Lunge starb, überlebte der andere und eine genaue Untersuchung ergab weder ein Neuwachstum des Tumors noch irgendwelche Metastasen.

NAGEL machte Tests mit Lymphozyten und Tumorzellen der beiden Patienten und fand heraus, daß sowohl beim gemischten Lymphozyten-Tumorzellkulturtest als auch beim Zytotoxizitätstest die Lymphozyten des überlebenden Bruders weitaus größere DNA-Synthese einerseits zeigten als Zeichen der Blastentransformation bzw. einen größeren Fluoreszeindiazetatverlust als Zeichen einer größeren Zytotoxizität (Abb. 2).

In einem anderen Bericht stellt NAGEL et al. (84) einen Melanompatienten mit Metastasierung der regionalen Lymphknoten vor. Bei Tests mit Lymphozyten, die am OP-Tag entnommen worden waren, zeigte sich keine blastoide Transformation in Gegenwart von autochthonen Tumorzellen.

Lymphozyten jedoch, die 41 Tage nach der OP entnommen waren, wurden durch autochthone Tumorzellen stimuliert und durch vorrätiges autologes Serum konnte ihre Reaktion unterdrückt werden.

NAGEL schließt aus diesen Ergebnissen, daß die Lymphozytentransformation eine zellgebundene tumorspezifische Immunität anzeigt, die nur nach der Entfernung des Primärtumors nachweisbar ist, während das Serum vom OP-Tag möglicherweise blockierende Antikörper enthält.

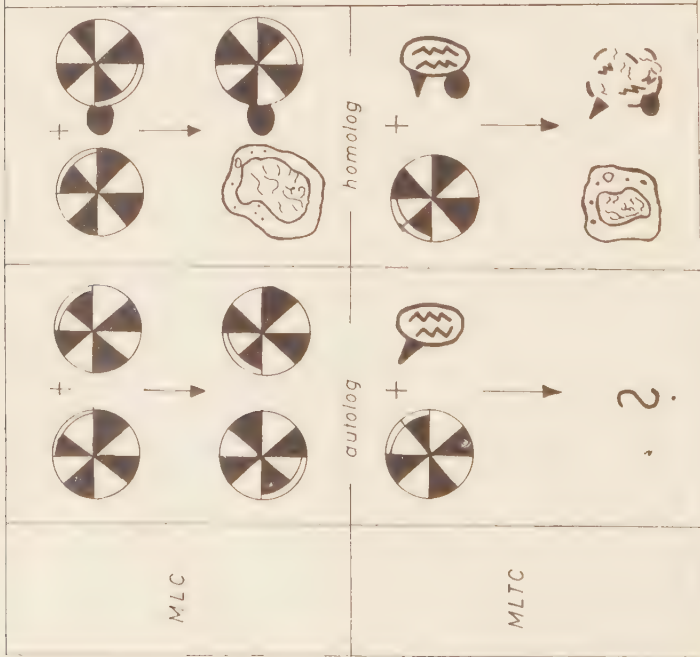
Prinzip der Lymphozytenkultur:

(MLC = mixed leucocyte culture)

Keine Transformation in autologen Zellmischungen, da kein Fremdanigen vorhanden;
Blastentransformation in homologen Zellmischungen in Gegenwart inkompatibler Membranantigene.

(MLTC = mixed lymphocyte tumor cell culture)

Autologe Mischung: Tumoranigen vorhanden, Lymphozytentransformation möglich, nachdem Tumor operativ, radio- oder chemotherapeutisch entfernt worden ist; homologe Mischung: Tumoranigen und normales Fremdanigen vorhanden, Lymphozytentransformation und Tumorzell-Zytolyse.



nach N A G E L (80)

Abb. 2

2.6.2 Mammakarzinome

Die Statistik vermerkt ein eindeutiges Ansteigen der Mammakarzinomerkrankungen. Mit 22 % stellt der Brustkrebs bei der Frau eine der häufigsten Organlokalisationen dar, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr liegt. Man unterscheidet banale Karzinomformen (Carzinoma solidum, Carzinoma diffusum) = 60 - 80 % von den Sonderformen mit höherer Gewebsreife (Adeno-, Gallert- und Plattenepithelkarzinom). Die Behandlung besteht bei Anfangsstadien bisher in einer Radikaloperation mit post- bzw. präoperativer Bestrahlung. Zusatzbehandlungen in Form von Zytostatika, Oophorektomie, Applikation von männlichen Hormonen, beiderseitige Nebennierenexstirpation, Hypophysektomie sind Mittel der Wahl. Die absolute Heilungsziffer bei allen beobachteten Mammakarzinomen beträgt höchstens 40 %.

Auch beim Mammatumor gelang der Nachweis sowohl humoraler, als auch zellulärer Antikörper (95, 81). Sie beweisen die Existenz einer tumorspezifischen Antigenität.

Im einzelnen arbeiteten BLACK et al. (7) in ihren Versuchen auf den Nachweis zellulärer Antworten auf autologes benignes und malignes Brustgewebe hin. Er verwandte eine modifizierte Hautfenstermethode bei der autologes Brustgewebe, das von kryostatistischen Schnittstücken stammte und mit einer Antigenhülle umgeben war, auf Mikroabrasionen der Haut für 28 - 33 Stunden aufgebracht wurde.

Bei der Auswertung fanden sich bestimmte Typen der basophilassozierten Aggregationen bei Antworten auf autologes Krebsgewebe, nicht aber bei autologem gutartigem Brustgewebe. Erhöhte Basophilenanteile und basophilassozierte mononukleäre Zellaggregationen (BAM) fand man häufiger nach Mastektomien (> 30 Tage) als während der perioperativen Phase (< 14 Tage). Erhöhte basophile Anteile und BAM-Antworten wurden postoperativ (> 30 Tage) öfter bei Stadium I als bei Stadium-II-Patienten gefunden und auch häufiger bei Patienten, die lymphoreticuloendotheliale Reaktionen an ihren axillären Lymphknoten zeigten und bei Primärtumoren, als bei Patienten ohne diese strukturellen Erscheinungsformen. Die Ergebnisse stützen frühere Thesen über die immunologische Signifikanz von Sinus-Histiozytose der axillären Lymphknoten und bringen außerdem immunologische Phänomene in Zusammenhang mit dem biologischen Verhalten von menschlichem Brustkrebs.

STEWART (101) entdeckte bei seinen Hauttestungen mit Zellextrakten maligner Tumoren das Vorhandensein von einer "delayed hypersensitivity". Diese fand er in 26 % der Fälle und führte sie auf das gewebespezifische Antigen zurück. Bakteriell-antigen als Ursache konnte ausgeschlossen werden.

Die größte Reaktion zeigte sich auf einen Zellextrakt, der von Tumorphomogenatzentrifugation mit 14000 g stammte. Das ist eine Fraktion, die sicherlich noch externe zelluläre Membranen enthält.

DEODHAR et al. (19) untersuchten die Tumorzell-Lymphozyten-Interaktion bei Patienten mit Brustkrebs. Sie verwendeten eine Gewebekultur und beurteilten die Reaktion nach dem Zusammenklumpen der Lymphozyten um die Tumorzellen, nach ihrem zytotoxischen Effekt und nach der schnellen Transformation der Lymphozyten.

Alle diese Parameter wurden als Zeichen einer zellulären Antwort gewertet: Von den 17 Patienten, die auf diese Weise "untersucht" wurden, zeigten sich bei 10, die keine Lymphknoten oder andere metastatische Beteiligung zeigten, eine signifikante Tumorzell-Lymphozyten-Interaktion; vier, die eine ausgesprochene Beteiligung der axillären Lymphknoten zeigten, hatten keine Interaktion, und von den restlichen 3 Patienten, bei denen nur 1 Lymphknoten beteiligt war, zeigten 2 eine deutliche Antwort. Bei 6 Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung waren sowohl die Lymphozyten der Lymphknoten als auch die peripheren Lymphozyten für Studien der Interaktion mit Tumorzellen brauchbar.

BLACK et al. (6) machten Experimente mit nach-bioptischen Mammakarzinomen um die schon früher aufgestellte These zu stützen, daß Patienten mit in situ-Brustkrebs sich durch besonders hohe Anzahl der prognostisch günstigen immunologischen Reaktionsweisen auszeichnen. Er fand heraus, daß die Erkrankung, die bei Patienten mit vorausgegangener präkanzeröser Mastopathie auftrat, einen weitaus günstigeren Verlauf nahm und bessere Überlebenscharakteristiken zeigte als solche,

die bei Patienten auftraten mit vorausgegangenen normotypischen benignen Läsionen, früheren infiltrierenden Krebsen bzw. unspezifischen Karzinomen. Diese Funde stimmten überein mit dem Vorhandensein kreuzreagierender immunologischer Antworten bei Patienten mit in-situ Brustkrebs.

2.7 Zusammenfassung der klinischen Befunderhebung

Einen zusammenfassenden Überblick über die Ergebnisse der klinischen Befunderhebung unter besonderer Berücksichtigung der verwendeten Nachweismethoden vermittelt Tab. 2.

Auf eine direkte Bezugnahme zu den einzelnen Autoren wurde der Übersicht wegen hier verzichtet und lediglich die Zitatquellen als ganzes zu den jeweiligen Tumorarten aufgeführt.

Näheres ist dem vorangehenden Textteil zu entnehmen.

Tab. 2

TUMOR	ANTIGEN	ANTIKÖRPER	NACHWEISMETHODE	ZITATE
BURKITTUMOREN	1) intrazelluläre AG 2) Oberflächen AG	Zellvermittelte AK gegen 1) Tu-Homogenat 2) Zytoplasmafaktoren 3) Membranen	1) Immunfluoreszenztechnik (direkte + indirekte) 2) Immunelektrophorese 3) Immunpräzipitationstechnik 4) Komplementbindungsreaktion 5) Absorptionstechnik 6) Präzipitationstechnik	(11, 59, 64, 86, 104)
MORBUS HODGKIN	Oberflächenantigene (virale?)	1) zellvermittelte AK 2) molekulare AK	indirekte Fluoreszenztechnik	(40, 59, 83)
LEUKÄMIE	TST-Antigene	1) zellvermittelte AK 2) molekulare AK	1) Delayed Hypersensitivity in vivo 2) Lymphozytenblastogenese in vitro 3) Lymphozytenzytotoxizität in vitro	(5, 8, 41, 56, 59, 71, 72, 73, 74, 95, 105)
SARKOME	TST-Antigene 1) zyttoplasmatische AG 2) Membran-AG 3) nukleäre AG	Zellvermittelte AK gegen 1) homologe + autologe Tumorzellen 2) Oberflächenantigene	1) Immunfluoreszenztechnik (direkte + indirekte) 2) Komplementbindungsreaktion 3) Mikrozytotoxizitätstest 4) Mixed-Lymphocyte-Target-Interaction-Test 5) Delayed-Hypersensitivity-Hauttest 6) OUCHTERLONY-Immun_diffusion	(15, 22, 23, 42, 77, 78, 91, 108, 112)
NASOPHARYNX-KARZINOME	1) EBV-Kapselantigen 2) EBV-induzierte Zellmembranantigene	1) AK gegen EBV 2) AK gegen Herpes-Typ-Virus	1) indirekte Immunfluoreszenztechnik 2) Mikroneutralisationsmethode	(13, 37, 48)

Fortsetzung Tab. 2

TUMOR	ANTIGEN	ANTIKÖRPER	NACHWEISMETHODE	ZITATE
BRONCHIAL-KARZINOME	Foetoprotein-REGAN-Isoenzym	zellvermittelte AK	1) Gelelektrophorese 2) Inkubationstest 3) Hitzestabilitätstest 4) Spättyphushauttest	(30, 98)
INTESTINAL-TRAKTUMOREN	1) intrazelluläre AG 2) karzinoembryonale AG	zellvermittelte AK + humorale AK gegen: a) Zytoplasma-Mitochondrien- c) Mikrosomen- d) Nucleoplasma-faktoren	1) Präzipitationsinhibitionstechnik 2) Immundiffusionstechnik nach OUCHTERLONY 3) Hämagglutinationstechnik 4) Colony-Inhibition-Test 5) Immunadsorptionstest 6) indirekte Immunfluoreszenztechnik 7) Delayed Hypersensitivity	(35, 36, 43, 51, 66)
HYPERNEPHROIDE KARZINOME	TST-Antigene	zellvermittelte AK	1) Mikro-Kulturgewebe-Plattenmethode 2) Zytotoxischer Plaque-Test 3) Colony-Inhibition-Test 4) Mixed-Lymphocyte-Target-Interaction-Test	(9, 20, 44, 107)
ZERVIX- UND OVARIALKARZINOME	TST-Antigene	1) zellvermittelte AK 2) hohe AK-Titer gegen Herpes-Virus	1) Immundoppeldiffusion n. OUCHTERLONY 2) Immu-nelektrophorese 3) Zytotoxizitätstest 4) Mikroneutralisationstest	(67, 89, 93)

Fortsetzung Tab. 2

TUMOR	ANTIGEN	ANTIKÖRPER	NACHWEISMETHODE	ZITATE
PROSTATA-KARZINOME	TST-Antigene (Membran-AG)	zellvermittelte AK (zytotoxische + leukoagglutinierende)	1) Mikrozytotoxizitätsmethode 2) kapillärer Agglutinationstest	(2, 3, 97)
CHORION-KARZINOME	TST-Antigene	zellvermittelte AK	Agglutinationstest	(33)
HARNBLASEN-KARZINOME	TST-Antigene	1) zellvermittelte AK (blockierende + zytotoxische) 2) humorale AK	1) Zytotoxizitätstest 2) in-vitro-Hemmtest	(10)
MELANOME	TST-Antigene	1) zellvermittelte AK (zytotoxische) 2) humorale AK (gegen Membran + Zytoblastenplasmafaktoren)	1) Immunfluoreszenztechnik 2) Mixed-Lymphocyte-Tumorcell-Culture-Test 3) Zytotoxizitätstest 4) Delayed Hypersensitivity	(28, 32, 39, 40, 70, 79, 80, 69)
MAMMA-KARZINOME	TST-Antigene (Membran-AG) Karzinoembryonale AG	1) zellvermittelte AK 2) humorale AK	1) Delayed Hypersensitivity 2) Zytotoxizitätstest 3) Agglutinationstest 4) in vitro Lymphozytenstimulation	(6, 7, 14, 29, 52, 55, 81, 95)

3 DISKUSSION

In Analogie zu experimentellen Erfahrungen über Wechselwirkungen zwischen immunologisch kompetentem System eines Tumorträgers und dessen Tumorzellen kann festgestellt werden, daß auch beim Menschen derartige Mechanismen wahrscheinlich sind. Dies geht daraus hervor, daß bei einer relativ großen Zahl menschlicher Tumoren wirtseigene Antikörper faßbar werden, und daß damit gleichzeitig die Existenz tumorspezifischer Antigene unter Beweis gestellt werden kann. Die Palette dieser Antikörpertypen ist so groß, daß eine systematische Darstellung mit Bezug auf die verschiedenen Tumorarten Schwierigkeiten bereitet. Dennoch scheint ein spezifisches Prinzip für alle menschlichen Tumoren vorzuliegen, wonach die immunologische Attackierung von Tumorzellen in Gang gebracht wird, worauf später im einzelnen noch einzugehen bleibt.

Prinzipiell wurden bei menschlichen Tumoren sowohl molekulare Antikörper als auch sensibilisierte Lymphozyten nachgewiesen (s. Tab. 2). Unter den molekularen Antikörpern konnten membranblockierende, membranzytotoxische, intrazelluläre bzw. zytoplasmatische und nukleäre Antikörper differenziert werden. Neben streng autologen Reaktionen wurden auch allologe Kreuzreaktionen dieser Antikörper beobachtet, woraus eine Minderung der Spezifität solcher Antikörper resultiert.

T-abhängige Immunzellen wurden ebenfalls bei fast allen menschlichen Tumoren mit verschiedenen Techniken nachgewiesen.

Hier erhebt sich allerdings die Frage, ob es ausreichend, ja sogar nützlich ist, die in die Peripherie gelangten Lymphozyten auf ihre Tumorsensibilität zu prüfen. Erfahrungsgemäß erweisen sich regionäre Lymphknoten im Bereich des Tumors als die wesentlich stärker in Anspruch genommenen Immunzentren. Es fragt sich deshalb, ob überhaupt oder ob eine genügend große Zahl sensibilisierter Lymphozyten dem Blutstrom zugeführt wird, woraus eine diagnostisch verwertbare Testung abgeleitet werden könnte. Wesentlicher wäre es, bei Kenntnis des Tumorsitzes möglichst die Lymphozyten eines regionalen Lymphknotens im Vergleich zu Blutlymphozyten zu testen. Es liegt auf der Hand, daß derartige Untersuchungen derzeit nur in besonders dafür eingerichteten Laboratorien möglich sind.

Die klinische Interpretation der gefundenen Antikörper nach pathogenetischen oder auch prognostischen Gesichtspunkten bereitet bis heute noch Schwierigkeiten. Eine befriedigende Erklärung hierfür setzt Überlegungen voraus, die über die zeitliche Entwicklung dieser verschiedenartigen Antikörper Aufschluß geben.

Darüber hinaus dürfte die Antigenität und die Spezifität der, diese Antikörper induzierenden, Antigene eine entscheidende Rolle spielen.

Nach bisherigen Vorstellungen, die durch das Experiment weitgehend gestützt erscheinen, ist folgender zeitlicher Ablauf der Antikörperbildung anzunehmen (s. Abb. 1): Die membrangebundenen, tumorspezifischen Transplantationsantigene menschlicher Tumoren induzieren zunächst entweder über Makrophagen oder über kleine Antigenerkennerlymphozyten eine Antikörperbildung immunkompetenter Zellen des thymus-regulierten Systems.

Transformation und Proliferation dieser Zellen sorgen für Spezifität und ausreichende Quantität zellgebundener Antikörper gegen TST-Antigene. Unter der Voraussetzung, daß diesen sensibilisierten Lymphozyten der Zugang an das Tumorzellkonglomerat garantiert ist, darf angenommen werden, daß die nun einsetzende Antigen/Antikörperreaktion im Verein mit aktivierten Mediatoren (Lymphokinen) zu einer Vernichtung der Tumorzellmembran und wohl auch der Tumorzelle führt.

Das weitere Schicksal der Tumorzellen ist nunmehr abhängig von der Relation der Proliferationsraten von Tumorzellen zu transformierten Lymphozyten (Lymphoblasten). Besteht ein äquivalentes Verhalten, so kann mit einer konsequenten "Neutralisierung" des Tumorzellwachstums gerechnet werden. Dasselbe ist anzunehmen bei einem Exzeß immunologisch kompetenter Zellen im Vergleich zur Tumorzellquantität.

Überwiegt jedoch die Tumorzellproliferation, kommt es mit anderen Worten zum Antigenexzeß, so zeigt sich ein Phänomen, das einer Immunparalyse gleichkommt.

Ein weiteres Problem aus der Vielzahl immunologischer Reaktionen stellt die Wirksamkeit molekularer Antikörper dar. Ihre Entwicklung ist abhängig von der vorangegangenen Stimulierung T-abhängiger Klone und von der intensiven Kooperation sogenannter Helferzellen aus dem T-System mit B-abhängigen immunkompetenten Zellen.

Abgesehen von einer Reihe intrazellulärer Antigene vermögen auch TST-Antigene der Tumorzellmembran präformierte immunkompetente Zellen des bursaabhängigen Zellsystems spezifisch zu sensibilisieren.

Es kommt somit auf einem vergleichbaren Wege wie für das T-Zellsystem zu einer Transformation immunkompetenter Zellen zu immunologisch aktiven Elementen vom Typ der Plasmoblasten, und über eine Proliferation dieser Zellen zur Elimination molekularer Antikörper.

Mit Bezug auf TST-Antigene können sowohl zytotoxische Antikörper, als auch blockierende Antikörper nachweisbar werden. Während zytotoxische Antikörper bei Kontakt mit dem Antigen zu einer Schädigung der Tumorzellmembran führen können, vermögen blockierende Antikörper offenbar keine morphologisch faßbaren Änderungen an der Tumorzelle auszulösen. Sie maskieren vielmehr die für eine fortdauernde Sensibilisierung erforderlichen TST-Antigenspezifitäten, wodurch die Proliferationsintensität sensibilisierter Lymphozyten gemindert wird. Zugegebenermaßen wird auch die Bildung molekularer Antikörper unterbunden, jedoch ergibt sich aus diesem Zusammenwirken für die Tumorzellen die Chance eines ungehinderten Wachstums, ein Phänomen, das unter dem Begriff des "Enhancements" bekannt ist (s. a. S. 7).

Ein weiteres Immunphänomen, das auf ein homöostatisches Verhalten zwischen T- und B-Zellsystem hinweist, ist darin gegeben, daß eine Hyperplasie immunkompetenter Zellen aus dem T-System zu einer regulativen Hemmung B-abhängiger Elemente führen kann und umgekehrt. Dies würde für die dargelegten Wechselwirkungen in der Initialphase einer Aggression gegen Tumorzellen als außerordentlich günstiges Prinzip zu interpretieren sein.

Die Erfahrung lehrt jedoch, daß ein Exzeß tumor-spezifisch sensibilisierter Lymphozyten bei menschlichen Tumoren nur in Ausnahmefällen beobachtet worden ist (morphologisch faßbare peritumorale intensive Infiltrationen). Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß TST-Antigene menschlicher Tumoren eine relativ schwache Immunogenität besitzen, die zwangsläufig ein exzessives Wachstum von Immunozyten ausschließt.

Wie aus dieser Darlegung hervorgeht, sind eine Reihe aggressiver Phänomene mit dem Ziel und der Möglichkeit Tumorzellen zu vernichten, in diesem Reaktionsprinzip eingeschlossen. Darüber hinaus zeichnen sich aber Reaktionen ab, die die Garantie des Vernichtungsaktes keinesfalls gewähren. Die Entscheidung über das Schicksal des Tumorzellwachstums bzw. über dessen Hemmung ist somit einerseits eine Frage der Intensität des antigenen Impulses und der daraus resultierenden T-zellabhängigen Reaktionsweise, andererseits eine Frage der Dominanz des T-Zellsystems gegenüber B-zellabhängigen Elementen.

Immerhin zeigt eine nicht unerhebliche Anzahl an beobachteten Spontanremissionen bei verschiedenen Tumoren, daß unter offenbar günstigen Konstellationen eine "Transplantatabstoßungsreaktion" mit kompletter bzw. langjähriger Remission auch beim Menschen möglich ist.

Die Kenntnis über die in vorliegender Arbeit dargelegten immunologischen Wechselwirkungen und Immunphänomene bei Krebskranken hat ohne Zweifel völlig neue Aspekte hinsichtlich der Pathogenese, der Diagnose und der Differentialdiagnose, aber auch in therapeutischer Hinsicht Konsequenzen aufgezeigt.

Die wichtigsten Aufgaben der zukünftigen, klinischen Forschungsarbeit sind wohl in der Entwicklung geeigneter Techniken zur frühestmöglichen Erkennung tumorspezifischer Antikörper und/oder -Antigene, sowie in einer immunologisch ausgerichteten Therapie in Kombination mit konventionellen Maßnahmen zu sehen.

4 ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit wurde aus den bis heute zur Verfügung stehenden Unterlagen der einschlägigen Literatur eine Darstellung der Immunphänomene und immunologischen Wechselwirkungen aus dem Gebiet der klinischen Immunonkologie gebracht. Nach einer kurzen Einführung in die Grundlagen solcher Wechselwirkungen wird, nach Krankheitsgruppen bzw. nach Art verschiedener Tumoren geordnet, eine Differenzierung in verschiedene tumorspezifische Antigene bzw. deren Antikörper versucht. Im einzelnen wurden Befunde folgender Tumoren betrachtet:

Burkitt-Tumoren, Morbus Hodgkin, Leukämie (chronisch myeloische und chronisch lymphatische), andere Sarkome und Nasopharynxkarzinome;

Bronchialkarzinome;

Tumoren des Intestinaltraktes;

Hypernephroide Karzinome, Zervix- und Ovarialkarzinome, Prostatakarzinome, Harnblasenkarzinome und Chorionkarzinome;

Melanome und Mammarkarzinome.

Es gelang zwar nicht, für jeden Tumor bzw. jede maligne Systemerkrankung alle Antigentypen, die aufgrund experimenteller Ergebnisse an einer Tumorzelle nachgewiesen werden können (s. Tab. 1), aufzuzeigen; dennoch konnte die Reihe derjenigen Tumorerkrankungen erweitert werden, bei welchen Immunphänomene für die Existenz des Tumors beweisend sind. In der Diskussion wird versucht, anstehende Probleme aufzuzeigen und einige Möglichkeiten gezielter Weiterverfolgung zum klinischen Nutzen zu eröffnen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABLIN, R.J.
Immunologic Studies of Normal, Benign and
Malignant Human Prostatic Tissue
Cancer, 29 II, 1570 - 74 (1972)
2. ABLIN, R.J., WANNELL, Ph.D. and BAIRD, M.
Cytotoxic Antibodies to Allogenic Lymphocytes
in Prostatic Cancer
JAMA, 219, 87 (Jan. 1972)
3. ABLIN, R.J., WANNELL, Ph.D. and BAIRD, M.
Lymphocytotoxic Antibodies in Prostatic
Cancer
JAMA, 216, 2015 (Juni 1971)
4. BAGSHAW, K.D.
Immunological Features of Choriocarcinoma
Brit. med. J., 4, 289 (1970)
5. BAKER, M.A. and TAUB, R.N.
Production of Antiserum in Mice to Human
Leukaemia-Associated Antigens
Nature New Biol., 241, 93 (1973)
6. BLACK, M.M., CUTLER, S.J. and BARCLAY, Th.H.
Post-Biopsy Breast Carcinoma: A Natural
Experiment in Cancer Immunology
Cancer, 29 I, 61 - 65 (1972)
7. BLACK, M.M. and LEIS, H.P.
Cellular Responses to Autologous Breast
Cancer Tissue
Cancer, 28 I, 263 - 73 (1971)

8. BORELLA, L. and WEBSTER, R.G.
The Immunosuppressive Effects of Long-Term
Combination Chemotherapy in Children with
Acute Leukemia in Remission
Cancer Research, 31 II, 420 - 26 (Apr. 1971)

9. BUBENIK, J., JAKOUBKOVA, J., KRAKORA, P.,
BARESOVA, M., HELBICH, P., VIKLICKY, V. and
MALASKOVA, V.
Cellular Immunity to Renal Carcinomas in Man
Int. J. Cancer, 8, 503 - 13 (1971)

10. BUBENIK, J., PERLMANN, P., HELMSTEIN, K. and
MOBERGER, G.
Cellular and Humoral Immune Responses to
Human Urinary Bladder Carcinomas
Int. J. Cancer, 5, 310 - 19 (May 1970)

11. BURKITT, D.P.
Host Defense Mechanisms in Burkitt's-Lymphoma
and Kaposi's Sarcoma: The Clinical Evidence
Brit. med. J., 4, 424 (1970)

12. BURKITT, D.P.
Chemotherapy of Jaw Tumors
In "Treatment of Burkitt's Tumor" (Edited by
J.D. BORCHENAL and D.P. BURKITT) UICC Monograph
Series, Vol. 8, p. 94, Springer, Heidelberg (1967)

13. CATALANO, L.W. and GOLDMAN, J.M.
Antibody to Herpesvirus Hominis Types 1 and 2
in Patients with Hodgkin's Disease and Carcinoma
of the Nasopharynx
Cancer, 29 I, 597 - 602 (1972)

14. CHARNEY, J. and MOORE, D.H.
Neutralization of Murine Mammary Tumor Virus
by Sera of Women with Breast Cancer
Nature, London, 229, 627 (1971)
15. COHEN, A.M., KETCHAM, A.S. and MORTON, D.L.
Cellular Immunity to a Common Human Sarcoma
Antigen and its Specific Inhibition by Sera
from Patients with Growing Sarcomas
Surgery, 72, 560 (1972)
16. COLLATZ, E., von KLEIST, S. and BURTIN, P.
Further Investigations of Circulating Anti-
bodies in Colon Cancer Patients: on the
Autoantigenicity of the Carcinoembryonic
Antigen
Int. J. Cancer, 8 II, 298 - 303 (1971)
17. DALTON, A.J. and ZEVE, V.H.
A Review of Studies with the Electron
Microscope on Human Leukemia and Burkitt's
Tumor
Cancer Research, 27, 2465 (1967)
18. DAVIDSOHN, I. and LOUISA, Y.
Immunocytology of Cancer
Acta Cytol., Baltimore, 14, 276 - 82 (May 1970)
19. DEODHAR, S.D., CRILE, G. and ESSELSTYN, C.B.
Study of the Tumorcell-Lymphocyte-Interaction
in Patients with Breast Cancer
Cancer, 29 II, 1321 - 25 (1972)
20. DIEHL, V., JEREB, B., STJERNSWÄRD, J., O'TOOLE, C.
and AHSTRÖM, L.
Cellular Immunity to Nephroblastoma
Int. J. Cancer, 7 II, 277 - 84 (1971)

21. DUNKEL, V.C. and ZEIGEL, R.F.
Studies on the Relation of Membrane
Immunofluorescence to EBV-Infection
J. of the Nat. Cancer Inst., 44 I,
133 - 45 (1970)
22. EILBER, F.R. and MORTON, D.L.
Sarcoma-Specific Antigens: Detection by
Complement Fixation with Serum from Sarcoma
Patients
J. of the Nat. Cancer Inst., 44 III,
651 - 57 (1970)
23. EILBER, F.R. and MORTON, D.L.
Immunologic and Immunotherapeutic Studies
with Human Sarcomas
Surg. Forum, 21, 127 - 29 (1970)
24. EINHORN, N.
Effect of Local Radiotherapy on the Level of
EBV-Associated Membrane-Reactive Antibodies
in the Sera of Patients with Certain Malignant
Tumors
Cancer, 29 I, 714 - 23 (1971)
25. EVERSON, T.C.
Spontaneous Regression of Cancer
Annals of the N.Y. Academy of Science, 114,
721 - 35 (1964)
26. EVERSON, T.C. and COLE, W.H.
Spontaneous Regression of Cancer
Saunders, Philadelphia, 1966
27. McFARLANE, E.S.
Antibody to Oncogenic Virus in Cancer Patients
J. med. Microbiol., 3, 682 - 85 (Nov. 1970)

28. FASS, L., HERBERMAN, R.B., ZIEGLER, J. and KIRYABWIRE, J.W.M.
Cutaneous Hypersensitivity Reactions to Autologous Extracts of Malignant Melanoma Cells
Lancet, 1, 116 (1970)

29. FISCHER, P., GOLOB, E. and HOLZNER, H.
Comparative Effects of Tumor Extracts on Lymphocyte Transformation in Peripheral Blood Cultures of Healthy Persons and Patients with Breast Cancer
Z. Krebsforschung, 72, 155 (1969)

30. FISHMAN, W.H., INGLIS, N.R., GREEN, S., ANSTISS, C.L., GOSH, N.K., REIF, A.E., RUSTIGIAN, R., KRANT, M.J. and STOLBACH, L.L.
Immunology and Biochemistry of Regan Isoenzyme of Alkaline Phosphatase in Human Cancer
Nature, 219, 697 - 99 (1968)

31. FLOYD, R., VONKA, V. and BENYESH-MELNICK, M.
Fluorescence Complement Fixation by Lymphoblastoid Cells
J. of Nat. Cancer Inst., 46, 383 - 90 (Febr. 1971)

32. FOSSATI, G., COLNAGHI, M.I., DELLA PORTA, G., CASCINELLI, N. and VERNONESI, U.
Cellular and Humoral Immunity Against Human Malignant Melanoma
Int. J. Cancer, 8, 344 - 50 (1971)

33. GALLMEIER, W.M., BERTRAMS, J., KUWERT, E. und SCHMIDT, C.G.
Regression des Chorionepithelioms:
Zytostatikawirkung und/oder Immunreaktion
Dtsch. med. Wschr., 95, 1810 - 15 (1970)

34. GALLMEIER, W.M., GÖBEL, F.W., HARTUNG, W.
und SCHMIDT, C.G.
Studien an einem Burkitt-Lymphom
Klin. Wschr., 48 IX, 537 - 42 (1970)

35. GOLD, Ph.
Circulating Antibodies Against Carcinoembryonic
Antigens of the Human Digestive System
Cancer, 20, 1663 - 72 (1967)

36. GOLD, Ph. and FREEDMAN, S.O.
Specific Carcinoembryonic Antigens of the Human
Digestive System
J. exp. med., 122, 467 - 81 (1965)

37. GOLDMAN, J.M., GOODMAN, M.L. and MILLER, D.
Antibody to Epstein-Barr Virus in American
Patients with Carcinoma of the Nasopharynx
JAMA, 216, 1618 - 22 (1971)

38. GONICK, P. and JACKIW, N.M.
Regression of Pulmonary Metastases from Renal
Adenosarcoma
J. of Urology, 92, 270 - 77 (1964)

39. GOODWIN, D.P., HORNUNG, M.D., LEONG, S.P.L.
and KREMENTZ, E.T.
Immune Responses Induced by Human Malignant
Melanoma in the Rabbit
Surgery, 72, 737 (1972)

40. GSELL, H.O.
Epstein-Barr-Virus und Mononukleosis
Infektiosa (Befunde, Interpretationen und
alternative Hypothese zu direkter EBV-
Ätiologie
Schweiz. med. Wschr., 101, 841 (1971)

41. HALTERMAN, R.H., LEVENTHAL, B.G. and
MANN, D.L.
Acute-Leukemia Antigen. Correlation with
Clinical Status
New Engl. J. med., 287, 1272 (1972)

42. HELLSTRÖM, I. and HELLSTRÖM, K.E.
Some Aspects of the Immune Defense Against
Cancer. II in vitro Studies on Human Tumors
Cancer, Philadelphia, 28, 1269 (1971)

43. HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E., PIERCE, G.E.
and YANG, J.P.S.
Cellular Immunity to Colonic Carcinomas in
Man
In: Carcinoma of Colon and Antecedent
Epithelium, W.J. BARDETTE and C.L. THOMAS
Ed. Springfield, III, pp. 176 - 93 (1970)

44. HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E., PIERCE, G.E.
and YANG, J.P.S.
Cellular and Humoral Immunity to Different
Types of Human Neoplasms
Nature, London, 220, 1352 - 54 (1968)

45. HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E., SJÖGREN, H.O.
and WARNER, G.A.
Demonstration of Cell-Mediated Immunity to
Human Neoplasms of Various Histological Types
Int. J. Cancer, 7 I, 1 (1971)

46. HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E., SJÖGREN, H.O.
and WARNER, G.A.
Serum Factors in Tumor-Free Patients Cancelling
the Blocking of Cell-Mediated Tumor Immunity
Int. J. Cancer, 8, 185 - 91 (1971)
47. HELLSTRÖM, I., SJÖGREN, O.H., WARNER, G.A.
and HELLSTRÖM, K.E.
Blocking of Cell-Mediated Tumor Immunity by
Sera from Patients with Growing Neoplasms
Int. J. Cancer, 7, 226 - 37 (1971)
48. HENLE, W., HENLE, G., HO, H.C., BURTIN, P.,
CACHIN, Y., CLIFFORD, P., de SCHRYVER, A.,
de-THÉ, G., DIEHL, V. and KLEIN, G.
Antibodies to Epstein-Barr Virus in Naso-
pharyngeal Carcinoma, Other Head and Neck
Neoplasms, and Control Groups
J. of the Nat. Cancer Inst., 44 I, 225 - 33
(1970)
49. HENLE, G., HENLE, W., KLEIN, G., GUNVEN, P.,
CLIFFORD, P., MORROW, R.H. and ZIEGLER, J.L.
Antibodies to Early Epstein-Barr Virus-
Induced Antigens in Burkitt's Lymphoma
J. of the Nat. Cancer Inst., 46 IV, 861 - 73
(1971)
50. HOLLINSHEAD, A., LEE, O. and ALFORD, T.C.
Localization of Complement-Fixing Antigens in
Cells: Epstein-Barr Virus-Induced Membrane
and Interior Cell Antigens
J. of General Virology, 13, 441 - 47 (Dez. 1971)

51. HOLLINSHEAD, A., GLEW, D., BUNNAG, B.,
GOLD, P. and HERBERMAN, R.
Skin-Reactive Soluble Antigen from
Intestinal Cancer-Cell-Membranes and
Relationship to Carcinoembryonic Antigens
Lancet, 1, 1191 - 95 (Juni 1970)

52. HÖLLMAN, K.H.
Immunologie des Tumeurs Mammaires
Ann. Inst. Pasteur, 122, 809 (1972)

53. HUANG, C.C., MINOWADA, J., SMITH, R.T.
and OSUNKOYA, B.O.
Reevaluation of Relationship between C
Chromosome Marker and Epstein-Barr Virus:
Chromosome and Immunofluorescence Analyses
of 16 Human Hematopoietic Cell Lines
J. of the Nat. Cancer Inst., 45 IV,
815 - 31 (1970)

54. HUBER, H., POLLEY, M.J., LINSKOTT, W.D.,
FUDENBERG, H.H. and MÜLLER-EBERHARD, H.J.
Human Monocytes: Distinct Receptor Sites
for the third Component of Complement and
for Immunoglobulin
Science, 162, 1281 - 83 (1968)

55. HUGHES, L.E. and LYTTON, B.
Antigenic Properties of Human Tumors. Delayed
Cutaneous Hypersensitivity Reactions
Brit. med. J., 1, 209 (1964)

56. JOHN, E.C., HERSH, E.M. and FREIREICH, E.J.
Antigen-Specific Immunity in Recipients of
Leucocyte Transfusions from Immune Donors
Cancer Research, 30 IV, 2921 (Dez. 1970)

57. KENT, J.R., HILL, M. and BISCHOFF, A.
 Acid Phosphatase Content of Prostatic
 Exprimate from Patients with Advanced
 Prostatic Carcinoma: A Potential
 Prognostic and Therapeutic Index
 Cancer, 25, 858 - 62 (1970)

58. KLEIN, E.
 The Cell Surface in Immune Response
 European J. of Cancer, Vol. 6, 15 (1970)

59. KLEIN, G.
 Tumor Associated Immune Reactions in
 Cancer Patients
 Schweiz. med. Wschr., 102, 1163 - 65 (1972)

60. KLEIN, G., GEERING, G., OLD, L.J., HENLE, G.,
 HENLE, W. and CLIFFORD, P.
 Comparison of the Anti-EBV Titer and the
 EBV-Associated Membrane Reactive and
 Precipitating Antibody Levels in the Sera
 of Burkitt Lymphoma and Nasopharyngeal
 Carcinoma Patients and Controls
 Int. J. Cancer, 5, 185 - 94 (1970)

61. KLEIN, G., KLEIN, E. and CLIFFORD, P.
 Host Defenses in Leukemia and Burkitt's Tumor
 A Journal of American Cancer Society, 21,
 587 - 94 (1968)

62. von KLEIST, S. and BURTIN, P.
 Isolation of a Fetal Antigen from Human
 Colonic Tumors
 Cancer Research, 29, 1961 - 64 (Nov. 1969)

63. KRUPPEY, J., GOLD, Ph. and FREEDMAN, S.O.
Physicochemical Studies of the Carcino-
embryonic Antigens of the Human Digestive
System
J. exp. med., 128, 387 - 98 (1968)
64. KUFEL, D., HEILMANN, R. and SPIEGELMAN, S.
RNA Related to that of a Murine Leukemia
Virus in Burkitt's Tumors and Nasopharyngeal
Carcinomas
Proc. nat. Acad. Sci., Washington, 70, 5
(1973)
65. LAY, W.H. and NUSSENZWEIG, V.
Receptors for Complements on Leukocytes
J. exp. med., 128, 991 - 1007 (1968)
66. LEJTENYI, M.C., FREEDMAN, S.O. and GOLD, Ph.
Response of Lymphocytes from Patients with
Gastrointestinal Cancer to the Carcino-
embryonic Antigen of the Human Digestive
System
Cancer, 28 I, 115 - 20 (1971)
67. LEVI, M.M.
Antigenicity of Ovarian and Cervical
Malignancies with a View toward Possible
Immunodiagnosis
American J. Obstet. Gynecol, 109, 689 - 98
(1971)

68. LEVINE, P.H., ABLASHI, D.V., BERARD, C.W.,
CARBONE, P.P., WAGGONER, D.E. and MALAN, L.
Elevated Antibody Titers to Epstein-Barr
Virus in Hodgkin's Disease
Cancer, 27 I, 416 - 21 (1971)

69. LEWIS, M.G., IKONOPISOV, R.L., NAIRN, R.C.,
PHILLIPS, T.M., FAIRLEY, G.H., BODENHAM, D.C.
and ALEXANDER, P.
Tumor-Specific Antibodies in Human Malignant
Melanoma and their Relationship to the Extent
of the Disease
Brit. med. J., i.i.i., 547 (1969)

70. LEWIS, M.G. and PHILLIPS, T.M.
The Specificity of Surface Membrane
Immunofluorescence in Human Malignant Melanoma
Int. J. Cancer, 10, 105 (1972)

71. LIN, T.M., YANG, C.S., HO, S.W., CHIOU, J.F.,
LIU, C.H., TU, S.M., CHEN, K.P., ITO, Y.H.,
KAWAMURA, A. and HIRAYAMA, T.
Antibodies to Herpes-Type Virus in Nasopharyngeal
Carcinoma and Control Groups
Cancer, 29 I, 603 - 9 (1972)

72. MANN, D.L., HALTERMAN, R. and LEVENTHAL, B.G.
Cross-Reactive Antigens on Human Cells Injected
with Rauscher Leukemia Virus and on Human Acute
Leukemia Cells
Proc. nat. Acad. Sci., Washington, 70, 495 (1973)

73. MANN, D.L., ROGENTINE, G.N., HALTERMAN, R. and
LEVENTHAL, B.
Detection of an Antigen Associated with Acute
Leukemia
Science, 174, 1136 (1971)

73. MATHÉ, G.
Immunological Treatment of Leukemias
Brit. med. J., 4, 487 (1970)
74. MATHÉ, G., AMIEL, J.L., SCHWARZENBERG, C.,
SCHNEIDER, M., HAYAT, M., de VASSAL, F.,
JASMIN, C., ROSENFELD, C. and POUILLART, P.
Preliminary Result of a new Protocol for the
Active Immunotherapy of Acute Lymphoblastic
Leukemia: Inhibition of the Immunotherapeutic
Effect by Vincristine or Adamantadine
Rev. Europ. Etud. Clin. biol., 16, 216 (1971)
75. MATHIAS, D.B.
A Case of Spontaneous Regression of Pulmonary
Metastases Arising from Hypernephroma
Following Nephrectomy
Brit. J. of Urology, 43, 65 - 68 (1971)
76. MEISS, L., ROMIEU, C. und SERROU, B.
Immuntherapie des Krebses
Dtsch. med. Wschr., 98, 1179 - 85 (1973)
77. MORTON, D.L. and MALMGREN, R.A.
Human Osteosarcomas: Immunologic Evidence
Suggesting an Associated Infections Agent
Science, 162, 1279 - 81 (1968)
78. MORTON, D.L., MALMGREN, R.A., HALL, W.T.
and SCHIDLOVSKY, G.
Immunologic and Virus Studies with Human
Sarcomas
Surgery, 66, 152 - 61 (1969)

79. MUNA, N.M., MARCUS, S. and SMART, C.
Detection by Immunofluorescence of Antibodies
Specific for Human Malignant Melanoma Cells
Cancer, 23, 88 (1969)

80. NAGEL, G.A.
Anhaltspunkte für Tumorimmunität beim malignen
Melanom des Menschen
Schweiz. med. Wschr., 100, 995 - 1000 (1970)

81. NAGEL, G.A.
Immunsuppression: Ein paraneoplastisches
Syndrom
Schweiz. med. Wschr., 101, 470 - 72 (1971)

82. NAGEL, G.A., ST.-ARNEAULT, G., HOLLAND, J.F.,
KIRKPATRICK, D. and KIRKPATRICK, R.
Cell-Mediated Immunity against Malignant
Melanoma in Monozygous Twins
Cancer Research, 30 I, 1828 - 32 (Junil970)

83. NAGEL, G.A. und GEIGER, C.
Krebs und Immunität
Schweiz. med. Wschr., 101, 1605 - 20 (1971)

84. NAGEL, G.A., PIESSENS, W.F., STILMANT, M.M.
and LEJEUNE, F.
Evidence for Tumor-Specific Immunity in
Human Malignant Melanoma
Europ. J. Cancer, 7 I, 41 - 47 (1971)

85. NGU, V.A.
The African Lymphoma (Burkitt Tumor)
Survivals Exceeding two Years
Brit. J. Cancer, 19, 101 (1965)

86. OETTGEN, H.F.
Tumor-Immunologie
Dtsch. Krebskongress, Hannover, 30.9. - 2.10.1971

87. OETTGEN, H.F., AOKI, T., OLD, L.J., BOYSE, E.A.,
de HARVEN, E. and MILLS, G.M.
Suspension Culture of a Pigment-Producing
Cell Line Derived from a Human Malignant Melanoma
J. nat. Cancer Inst., 41, 827 (1968)

88. PEARSON, G., DEWEY, F., KLEIN, G., HENLE, G.
and HENLE, W.
Relation between Neutralization of Epstein-Barr
Virus and Antibodies to Cell-Membrane Antigens
Induced by the Virus
J. nat. Cancer Inst., 45 V, 989 - 95 (1970)

89. PETERSEN, E.E., BÖCKER, J.F., FÜRMAIER, I.
und HILLEMANN, H.G.
Herpes-Simplex-Virus Typ 2: Seine Verbreitung
und seine Beziehung zum Zervixkarzinom
Dtsch. med. Wschr., 97, 1936 - 42 (1972)

90. BLAIR, Ph.B.
Search for Cross-Reacting Antigenicity between
Mammary Tumor Virus-Induced Mammary Tumors and
Embryonic Antigens: Effect of Immunization on
Development of Spontaneous Mammary Tumors
Cancer Research, 30, 1199 - 1202 (April 1970)

91. PRIORI, E.S., WILBUR, J.R. and DMOCHOWSKI, L.
Immunofluorescence Tests on Sera of Patients
with Osteogenic Sarcoma
J. nat. Cancer Inst., 46 VI, 1299 - 1309 (1971)

92. PURVES, L.R., BERSOHN, I., PATH, F.C. and
GEDDES, E.W.
Serum Alpha-Feto-Protein and Primary Cancer
of the Liver in Man
Cancer, 25 II, 1261 - 70 (1970)

93. RAWLS, W.E. and KAUFMAN, R.H.
Herpesvirus and other Factors Related to
the Genesis of Cervical Cancer
Clin. Obstet. Gynecol., 13, 857 - 72 (Dez. 1970)

94. ROBBINS, F.C.
The Role of Viruses as a Possible Cause of Human
Cancer
Del. med. J., 43, 44 (Febr. 1971)

95. SAUTER, C., LINDENMANN, J. and GERBER, A.
Agglutination of Leukemic Myeloblasts by
Neuraminidase
Europ. J. Cancer, 8, 451 - 53 (1972)

96. SAVEL, H.
Effect of Autologous Tumor Extracts on Cultured
Human Peripheral Blood Lymphocytes
Cancer, 24, 56 - 63 (1969)

97. SINKOVICS, J.G., SHIRATO, E., MARTIN, R.G.,
CABINESS, J.R. and WHITE, E.C.
Chondrosarcoma: Immune Reactions of a Patient
to Autologous Tumor
Cancer, 27, 782 - 93 (1971)

98. SOANES, W.A., ABLIN, R.J. and GONDER, M.J.
Remission of Metastatic Lesions Following
Cryosurgery in Prostatic Cancer: Innunologic
Considerations
The J. of Urology, 104, 154 - 59 (1970)
99. SPENGLER, H., BRUNNER, K.W. und de WECK, A.
Longitudinale Studien über die zelluläre
Immunität bei Krebspatienten
Schweiz. med. Wschr., 102, 1167 - 69 (1972)
100. STEINER, A.K., JUNGI, W.F., NAGEL, G.A. und
SENN, H.J.
Die Prüfung der leukozytären Abwehrreaktion
auf Gewebeextrakte bei Patienten mit soliden
Tumoren
Schweiz. med. Wschr., 102, 1165 - 67 (1972)
101. STEPHENSON, H.E., DELMEZ, J.E., RENDEN, D.I.,
KIMPTON, R.S., TODD, P.C., CHARREN, T.L. and
LINDBERG, D.A.B.
Host Immunity and Spontaneous Regression of
Cancer Evaluated by Computerized Data
Reduction Study
Surg. Gynec. Obstet., 133, 649 (1971)
102. STEWART, T.H.M.
The Presence of Delayed Hypersensitivity
Reactions in Patients Toward Cellular Extracts
of their Malignant Tumors
Cancer, 23, 1368 - 79 (1969)
103. STUDER, H., STAUB, J.J. und WYSS, F.
Klinische und metabolische Fernwirkungen
maligner Tumoren
Schweiz. med. Wschr., 101, 446 - 51 (1971)

104. SUMNAR, W.C. and FORAKER, A.G.
Spontaneous Regression of Human Melanoma
Clinical and Experimental Studies
Cancer, Philadelphia, 13, 79 (1960)

105. SVEDMYR, A., DEMISSIE, A., KLEIN, G. and
CLIFFORD, P.
Antibody Patterns in Different Human Sera
Against Intracellular and Membrane-Antigen
Complexes Associated with Epstein-Barr Virus
J. nat. Cancer Inst., 44 III, 595 - 611 (1970)

106. SWAIM, W.R., WINDSCHITL, H.E., DOSCHERHOLMEN, A.,
BANKOLE, R.O. and BATES, H.A.
Chronic Myelogenous Leukemia in Hodgkin's
Disease: Immunofluorescence of Cells
Cancer, 27 I, 569 - 73 (1971)

107. TACHIBANA, T.
Immunological Study of Nasopharyngeal Carcinoma
J. Jap. med. Assoc., 65, 1387 - 98 (Juni 1971)

108. VANKY, F. and STJERNSWÄRD, J.
Tumor-Distinctive Cellular Immunity to Human
Sarcoma and Carcinoma
Isr. J. med. Sci., 7, 211 - 20 (Jan. 1971)

109. VANKY, F., STJERNSWÄRD, J. and NILSONNE, U.
Cellular Immunity to Human Sarcoma
J. nat. Cancer Inst., 46 VI, 1145 - 53 (1971)

110. VONKA, V., BENYESH-MELNICK, M. and McCOMBS, R.M.
Antibodies in Human Sera to Soluble and Viral
Antigens Found in Burkitt Lymphoma and Other
Lymphoblastoid Cell Lines
J. nat. Cancer Inst., 44 IV, 865 - 73 (1970)

111. de VRIES, J.E., RUMKE, P. and BERNHEIM, J.L.
Cytotoxic Lymphocytes in Melanoma Patients
Int. J. Cancer, 9, 567 (1972)
112. WALLACE, A.C. and NAIRN, R.C.
Renal Tubular Antigens in Kidney Tumors
Cancer, 29 II, 977 - 81 (1972)
113. WOOD, W.C. and MORTON, D.L.
Microcytotoxicity Test: Detection in Sarcoma
Patients of Antibody Cytotoxic to Human Sarcoma
Cells
Science, 170, 1318 - 20 (1970)
114. YANTORNO, C., SOANES, W.A., GONDER, M.J. and
SHULMAN, S.
Studies in Cryo-Immunology. I: The Production
of Antibodies to Urogenital Tissue in
Consequence of Freezing Treatment
Immunology, 12, 395 (1967)

BEDANKUNG

Für die Einführung in die Thematik dieser Arbeit,
sowie für die hilfsbereite Unterstützung bei der
Lösung theoretischer und praktischer Fragen, die
sich bei der Erstellung dieser Arbeit ergaben,
danke ich Frau Professor Dr. med. Hilde Götz recht
herzlich.

LEBENS LAUF

geb. am : 5.9.1949 in Gadderbaum/Bielefeld

Vater : Oberingenieur Werner Mende

Mutter : Margarete Mende, geb. Heidemann

Schule : 1956 - 1960 Volksschule in Bad Hersfeld
1960 - 1968 neusprachliches Gymnasium
in Bad Hersfeld

Ausbildung : 1968 - 1975 Studium der Humanmedizin
an der Freien Universität
zu Berlin mit Staatsexamen
im Februar 1975

Aussicht : Medizinalassistentenzeit und Facharzt-
ausbildung für Innere Medizin

